

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 17 mars 1904, à 1 heure

PAR

LOUIS CÉARD

Ancien externe des Hôpitaux de Paris.

ESSAI

SUR

LES VOMISSEMENTS AVEC ACÉTONÉMIE

Président : M. HUTINEL, professeur.

Juges : { *MM. CHAUFFARD, agrégé.*
ACHARD, —
THIROLOIX, —

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

CHAUMONT

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE ET LITHOGRAPHIQUE CAVANIOL.

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.....	M. DEBOVE.
	Professeurs.....	MM.
Anatomie.....		POIRIER.
Physiologie.....		CH. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et chimie générale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD.
Pathologie médicale.....		HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....		BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE.
Histologie.....		CORNIL.
Opérations et appareils.....		MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....		N.....
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		GILBERT.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.....		DEJERINE.
		N.....
Clinique médicale.....		HAYEM.
		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
		GRANCHER.
Maladies des enfants.....		
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND.
		TERRIER.
Clinique chirurgicale.....		LE DENTU.
		TILLAUX.
		BERGER.
Clinique ophtalmologique.....		de LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique d'accouchements.....		RUDIN.
Clinique gynécologique.....		PINARD.
Clinique chirurgicale infantile.....		POZZI.
		KIRMISSON.

Agrévés en exercice.

MM.	DESGREZ.	LAUNOIS.	RIEFFEL (chef des
	DUPRÉ.	LEGRY.	travaux anat.)
ACHARD.	FAURE.	LEGUEU.	TEISSIER.
AUVRAY.	GILLES DE LA	LEPAGE.	THIERY.
BESANCON.	TOURETTE.	MARION.	THIROLOIX.
BONNAIRE.	GOSSET.	MAUCLAIRE.	THOINOT.
BROCA (Aug.)	GOUGET.	MERY.	VAQUEZ.
BROCA (Andr.)	GUIART.	POTOCKI.	WALLICH.
CHASSEVANT.	HARTMANN.	REMY.	WALTHER.
CUNEO.	JEANSELMÉ.	RENON.	WIDAL.
DEMLIN.	LANGLOIS.	RICHAUD.	WURTZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

*Professeur de pathologie interne à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin des Enfants-Assistés,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

AVANT-PROPOS

A nos maîtres dans les hôpitaux, le docteur Barth, médecin de Necker, le professeur agrégé Campenon, chirurgien de la Charité, le docteur Budin, professeur de clinique obstétricale, le docteur Comby, médecin des Enfants-Malades, le professeur agrégé Marion, chirurgien des hôpitaux, chargé de la Consultation de l'Hôtel-Dieu, le docteur Le Bail, ancien interne des hôpitaux de Paris, chirurgien de l'hôpital du Mans, à tous ceux qui ont bien voulu nous aider de leurs leçons et de leurs conseils, au professeur Hutinel, notre président de thèse, nous sommes heureux de présenter ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

ESSAI

SUR LES

VOMISSEMENTS AVEC ACÉTONÉMIE

INTRODUCTION

On a groupé sous le nom de vomissements périodiques, cycliques ou à répétition, un grand nombre de faits assez disparates. Les uns doivent être nettement rattachés aux tabès, dont ils constituent les crises gastriques, si bien décrites par l'école de la Salpêtrière ; les autres sont l'expression de névroses de l'estomac ou sont sous la dépendance certaine de troubles digestifs. A côté de ces vomissements, survenant au cours d'états morbides bien définis, à côté du vomissement si banal dans la première enfance, qui parfois n'a de signification précise que par son association avec d'autres symptômes, qui dans d'autres cas prend une tout autre valeur séméiologique et constitue le cri d'alarme de l'organisme touché par une infection, on rencontre chez l'enfant un syndrome des plus curieux, sur lequel l'attention des médecins est attirée depuis quelques années seulement, et dont le vomissement apparaît à pre-

mière vue comme la manifestation clinique la plus saillante. Plusieurs observations en ont été réunies à l'étranger par Withney, Holt, Rachford, Christopher, Rotch. En France, Comby en donne une description dans les Archives de Médecine des Enfants de 1899, et accepte provisoirement la nature uricémique de l'affection. Un de ses élèves, le Dr Solelis, soutient en 1899 une thèse où il rapporte les cas des auteurs étrangers et donne plusieurs observations personnelles recueillies à la consultation du mardi aux Enfants-Malades ; il considère le vomissement « périodique » de l'enfant comme l'analogue des accès de goutte de l'adulte. A la Société Médicale des Hôpitaux (25 janvier 1901), Comby développe à nouveau cette même théorie : insistant sur quelques troubles fonctionnels de l'enfant arthritique, la céphalée, la fièvre uricémique et en particulier le vomissement périodique et, passant en revue les principales hypothèses faites au sujet de sa pathogénie, il arrive à cette conclusion, grâce à la nature étiologique du syndrome (arthritisme), qu'il rappelle les autres paroxysmes de la diathèse, comme lui périodiques, secondaires, indifférents aux agents thérapeutiques. En 1904, Marfan fait paraître dans les Archives de Médecine des Enfants un article intitulé : « Vomissements avec acétonémie » ; il apporte plusieurs cas intéressants et met surtout en relief la présence de l'acétone dans l'urine et surtout aussi dans l'haleine de ses petits malades. L'acétonurie avait été d'ailleurs signalée chez l'enfant depuis quelques années par Baginsky (über Acétonurie bei Kindern, Archiv. für exper-

riment. Pathologie, 1884). Plus récemment, en 1897, le Professeur Vergely décrit la gastro-entérite avec acétonurie chez l'enfant ; il émet l'hypothèse que l'acétone joue peut-être un rôle (auto-intoxication) dans la pathogénie des troubles qu'il étudie. Depuis, de nombreuses discussions ont eu lieu, notamment à la Société Médicale des Hôpitaux ; de nombreux documents ont été publiés sur cette question assez obscure. Une nouvelle notion a été introduite dernièrement par MM. Gilbert et Lereboullet, puis par le Dr Lamacq-Dormoy, de Bordeaux, celle de la cholémie familiale, de l'insuffisance hépatique. On a fait jouer un grand rôle à la constipation, aux troubles gastro-intestinaux, particulièrement à la colite, dans la genèse de cette forme de vomissements, qu'on a d'ailleurs signalée au cours de diverses affections.

Il nous a paru intéressant d'établir si, comme plusieurs l'ont pensé, il est légitime de superposer le vomissement périodique et le vomissement avec acétonémie. Nous avons été ainsi amené à comparer les descriptions qui ont été données de l'un et de l'autre, recherchant si, dans les faits cliniques, nous avons la preuve qu'il s'agit là d'un seul et même syndrome. Nous avons passé en revue les diverses hypothèses qui ont été proposées pour en expliquer la nature ; nous nous sommes étendu sur l'acétonémie, étudiant sa fréquence, son mode de production, sa valeur. Est-elle la cause des accidents, ou au contraire le témoin d'une intoxication plus complexe, et, dans ce cas, où faut-il placer le point de départ, l'origine de cette intoxica-

tion ? Comment, en un mot, faut-il comprendre les vomissements avec acétonémie ? Nous avons essayé d'en esquisser une pathogénie avant d'exposer les moyens curatifs et prophylactiques mis en œuvre contre l'affection.

Nous avons entrepris, au laboratoire des Enfants assistés, quelques recherches pour lesquelles M. Vitry, interne du professeur Hutinel, a bien voulu nous prêter son concours : nous nous faisons un devoir de l'en remercier ici.

PREMIÈRE PARTIE

Rapports du vomissement périodique et du vomissement avec acétonémie.

Le vomissement périodique, tel que l'a décrit Comby, apparaît d'une façon spontanée, sans cause appréciable, du moins en apparence. Il s'agit d'un enfant, de 4 à 10 ans, jouissant jusque là d'une santé parfaite. Tantôt le début des accidents est brusque, et, par sa soudaineté, effraie les parents et quelquefois aussi le médecin ; tantôt il existe une période prodromique, assez courte en général, d'une durée moyenne de douze à vingt-quatre heures, marquée par de la lassitude, une sensation de malaise, parfois par une sorte d'angoisse épigastrique, par de l'anorexie ; de la sécheresse et un état saburral de la langue, une respiration pénible, de la céphalée. Après ces phénomènes précurseurs, qui d'ailleurs peuvent manquer, l'intolérance gastrique s'établit.

Les vomissements sont pénibles, quelquefois incoercibles, sollicités par toute ingestion de boissons ou d'aliments ; ils peuvent même se produire en dehors de toute provoca-

tion. C'est d'abord le contenu de l'estomac qui est évacué ; puis les matières rendues deviennent muqueuses, souvent acides, parfois striées de sang. La crise, une fois constituée, peut se prolonger pendant plusieurs jours ; elle persiste pendant 24 ou 48 heures, et même davantage dans certains cas. L'état général peut être affecté, et il est possible d'observer une prostration tout à fait hors de proportions avec les manifestations locales. On a noté certains symptômes concomitants, des convulsions, soit au début de la crise, soit au cours de son évolution, de la céphalée, des douleurs au niveau de l'estomac, chez plusieurs enfants une agitation extrême et même du délire, chez d'autres au contraire de l'affaissement, presque du collapsus ; des troubles vasomoteurs, tels que du froid aux extrémités ou sur une autre partie du corps. Le pouls est souvent petit, rapide, irrégulier. La température se maintient en général au dessous ou au niveau de 38°, mais elle peut atteindre 38°5, et même 39°. Il existe parfois une dyspnée dont l'auscultation ne peut indiquer la cause, dyspnée sine materia, qui rappelle l'asthme dyspeptique. Il faut ajouter que presque toujours on a trouvé le ventre rétracté, ou même creusé en bateau. Enfin la constipation est habituelle. Quant aux urines, elles sont la plupart du temps diminuées et l'acide urique, dont la quantité dépasse la normale en dehors des accès (dans une observation de Holt, rapportée dans les Arch. of Pediatrics, août 1897, 1 d'acide urique pour 55 d'urée), diminue d'une façon sensible pendant les accès (1 pour 160, dans la même observation). Au moment où les vomissements dis-

paraissent, il y a une véritable décharge d'acide urique.

La fin de la crise est aussi brusque que son début : l'enfant cesse de rendre ; l'appétit revient ; la digestion se fait de nouveau dans de bonnes conditions et la convalescence est rapide. Les crises peuvent se reproduire d'une façon périodique, à époques très variables (de six semaines à six mois et davantage). Elles ne sont nullement influencées par le régime et par l'hygiène. Dans l'intervalle des crises, la santé du petit sujet est excellente.

Sur quel terrain évoluent ces phénomènes morbides ? Selon Comby, on note très souvent, parmi les antécédents héréditaires, des tares arthritiques et nerveuses : ce serait une affection des riches. Les parents sont dyspeptiques, migraineux, asthmatiques, rhumatisants, goutteux, neurasthéniques ; l'enfant lui-même est souvent touché par la diathèse neuro-arthritique ; il a pu présenter de l'eczéma, de la migraine, de l'asthme ; et d'ailleurs, si l'on suit les malades, on observera dans certains cas une transformation du syndrome qui vient d'évoluer chez eux : ils seront délivrés du vomissement périodique ; mais en revanche ils passeront sous le joug d'une autre manifestation non moins pénible de la diathèse. Il convient d'ajouter que, dans une même famille, plusieurs enfants peuvent présenter une ou plusieurs crises analogues.

Existe-t-il une provocation du vomissement ? Nous avons vu que d'ordinaire il est impossible de lui assigner une cause : elle peut venir de l'estomac, d'un ébranlement nerveux, d'un travail intellectuel excessif ; on a parlé d'une

origine purement réflexe : adhérences préputiales, phimosis, vers intestinaux. Rien n'est moins démontré.

Le diagnostic se fera avec la méningite tuberculeuse (ni raie méningitique, ni raideur du cou, ni troubles pupillaires) ; avec la gastrite, l'indigestion (périodicité des crises) ; avec la gastralgie (rare chez l'enfant ; la douleur est le symptôme dominant) ; avec l'hyperchlorhydrie (douleur entre les accès) ; les crises appendiculaires (point de Mac-Burnay) ; l'entérite muco-membraneuse. (caractères spéciaux des selles).

Le pronostic est en général bénin : dans l'immense majorité des cas, la terminaison est favorable. Cependant il ne faut pas oublier qu'il s'agit là d'un terrain spécial, et que, même après la disparition des crises de vomissements, la diathèse pourra se réveiller sous une forme tout autre ; il sera donc prudent de réserver l'avenir.

Nous parlerons plus tard du traitement proposé et institué par Comby contre le vomissement périodique.

Voici quelques observations se rapportant à cette forme de vomissements :

OBSERVATION I. — Rachford (Arch. de Médecine des Enfants, 1898).

Enfant né de parents lithiasiques. Le 8 février 1897, l'enfant est vu pour une deuxième attaque lithiasique ; mais l'interrogatoire montre que, dès l'âge de deux mois, il a eu toutes les quatre à six semaines des troubles intestinaux dus à la lithiase, quoiqu'ils eussent été attribués au mauvais lait. Ces troubles se reproduisent malgré le changement de lait, la stérilisation de celui-ci, la réglementation des repas.

Le 8 février, l'enfant refuse la nourriture et vomit. Même état les jours suivants, avec fièvre, dyspnée sans lésions pulmonaires, haleine fétide. L'enfant accepte l'eau.

Le 12, cris continuels, état grave.

Le 13, garde-robe obtenue par l'action du calomel à dose fractionnée.

Le 14, convalescence. Guérison.

Age du petit malade, cinq mois. Un frère âgé de quatre ans a eu les mêmes accidents ; il a de la constipation, de la fièvre, des nausées, des vomissements : ces attaques disparaissent aussi vite qu'elles sont apparues. Le meilleur traitement a été la diète, le repos, les bains chauds, les purgatifs, l'eau pure. Aujourd'hui, les attaques de cet enfant ont changé de caractère : l'intolérance stomacale est remplacée par de la somnolence, de la céphalée, de la migraine.

OBSERVATION II. — Holt (Arch. of Pediatrics, août 1897).

Garçon de 10 ans, appartenant à une famille de médecins. Père mort de méningite. Dès ses premières années, crises de vomissements (on songe à la méningite tuberculeuse), revenant périodiquement tous les mois jusqu'à l'âge de 7 ans, en dehors de toute cause d'excitation. Traitement inefficace. Température peu élevée ; pouls et respiration irréguliers ; ventre en bateau.

Acide urique : pendant les accès 1 pour 160 d'urée ; entre les accès, 1 pour 55.

OBSERVATION III. — Comby (Soc. Médicale des Hôpitaux, 25 janvier 1901).

Garçon de 7 ans, observé le 6 août 1900. Arthritisme héréditaire : père asthmatique, mère goutteuse ; frère aîné soigné pour troubles nerveux et entérite muco-membraneuse.

Enfant court de taille, bien musclé ; thorax un peu évasé. A été élevé au biberon. Estomac dilaté ; rein droit mobile. A tou-

jours facilement vomi sous l'influence d'une indisposition légère. Depuis huit mois, crises de vomissements cycliques, dont la première date de décembre 1899; depuis, trois autres semblables. Enfant gros mangeur; recherche la viande, refuse les légumes.

Il serait facile de recueillir dans la littérature médicale de nombreuses observations analogues: mais nous avons hâte de passer à la description qu'a donnée Marfan, dans les Archives de Médecine des Enfants (14 novembre 1901), des vomissements avec acétonémie. A cette date, l'auteur en avait observé 25 cas depuis 1893.

D'après lui, l'affection se rencontre rarement à l'hôpital. Elle appartient presque exclusivement à la clientèle de la ville, de 4 à 10 ans en général, mais surtout de 3 à 8 ans. Son début peut être brusque; parfois, il est précédé de quelques prodromes, tels que de la céphalée, de la tristesse, une courbature légère, de la lassitude, et, dans certains cas, l'haleine présente une odeur très nette d'acétone, même avant l'apparition du vomissement.

Celui-ci reste pendant toute la crise le symptôme dominant; d'abord alimentaire, il est ensuite constitué par un liquide filant, très acide, incolore ou légèrement teinté en jaune par la bile, jamais verdâtre ou noirâtre. L'haleine à ce moment offre d'une façon manifeste l'odeur caractéristique de l'acétone; c'est le fait qui frappe le médecin, souvent même à son entrée dans la chambre du petit malade. Il en est quelquefois de même de l'urine; l'analyse y découvre toujours la présence d'une certaine quantité d'acétone, qui

peut atteindre quarante à soixante centigrammes par litre ; en revanche on ne trouve ni sucre ni albumine. D'ailleurs la diurèse est inférieure à la normale. L'enfant accuse une soif vive ; il refuse bientôt tout aliment, chaque ingestion provoquant la réapparition du vomissement. La langue tend à se dessécher et même peut se dépouiller légèrement. L'estomac, dont l'intolérance est absolue, n'est cependant ni distendu, ni dilaté, ni douloureux. Le foie est normal, mais on l'a trouvé dans quelques cas augmenté manifestement de volume. Le ventre est excavé ; la constipation est presque la règle, et, si par un lavement on obtient une selle, les matières évacuées n'ont rien de spécial. La température est voisine de la normale, ou oscille entre 37° et 38°. L'auscultation du poumon est négative, bien que la respiration soit parfois pénible, suspicieuse et même irrégulière. Si la crise se prolonge quelques jours, le pouls devient un peu faible et inégal. Les symptômes nerveux sont en général absents : on peut cependant noter une certaine irritabilité de l'enfant, ou au contraire de l'abattement.

La marche de la maladie n'a rien de régulier ; les vomissements peuvent persister pendant toute la durée de la crise, ou bien l'on observe des périodes de calme, sans que cependant les caractères de l'haleine se modifient. Au bout de cinq à six jours en moyenne, la guérison survient, presque toujours aussi soudaine que l'a été le début des accidents ; l'odeur de l'haleine disparaît brusquement, elle aussi, et la convalescence, très rapide, ne demande que quelques jours.

L'affection ainsi décrite par Marfan est-elle sujette aux récidives ? Celles-ci ne sont pas constantes et se font à intervalles en général assez éloignés. Ici encore, comme pour le vomissement périodique, on note fréquemment parmi les antécédents héréditaires le neuro-arthritisme ; ici encore on rencontre l'obésité, la goutte, le rhumatisme chez les ascendants. Mais l'on connaît assez la fréquence extrême de la diathèse arthritique, pour refuser à cette notion une valeur étiologique. Il s'agit là, selon Marfan, de la coïncidence de deux états morbides, sans relation de causalité. Quant aux enfants, beaucoup sont normaux ; d'autres sont névropathes ou dyspeptiques. Enfin, si la terminaison favorable est la règle, il faut dire qu'elle n'est peut-être pas constante : Griffith en effet a vu deux cas mortels.

Dans cet article de Marfan, auquel nous avons fait de larges emprunts, sont rapportées plusieurs observations, où il convient de signaler dès maintenant certains points spéciaux, tels que l'apparition des vomissements au cours d'une colite dysentérique, au début d'une rougeole, pendant une légère amygdalite lacunaire, et surtout la production à un certain moment de la crise d'éruptions morbilliformes ou scarlatiniformes, dont nous chercherons plus tard à établir la signification. Ajoutons encore que l'affection peut atteindre plusieurs enfants d'une même famille.

Nous donnons deux de ces observations de Marfan.

OBSERVATION IV (due au D^r Bouley). Père obèse, atteint d'un psoriasis invétéré ; mère rhumatisante, avec otite scléreuse. 7 en-

fants. Les garçons, au nombre de trois, n'ont jamais été atteints par la maladie. Trois des filles vivantes sur quatre ont eu des crises fréquentes, parfois coexistantes, avec une santé excellente dans l'intervalle des crises.

Toutes trois ont eu de petites crises avant 1898. La première, née en 1883, en présente une en août 1899.

La deuxième, née en 1891, est atteinte des mêmes accidents en juillet 1898, au cours d'une colite dysentérique, en avril et août 1899, en avril 1900, au début d'une rougeole, en octobre 1900 et en avril 1901.

La troisième, née en 1895, présente les mêmes phénomènes morbides en juillet 1898, en avril et août 1899, en avril 1900 et en avril 1901.

Les crises, chez chacune, durent une semaine en moyenne, avec odeur d'acétone de l'haleine et acétonurie notable, décelée par la réaction de Lieben.

OBSERVATION V. — Père bien portant; mère migraineuse et dyspeptique. Deux enfants, opérés de végétations adénoïdes.

Le garçon est né en 1893. Crises en juillet 1897; en janvier 1900; en janvier 1901 (avec éruption morbilliforme), mai et août 1901.

La fillette, née en 1894, a une crise en septembre 1898, coïncidant avec une amygdalite lacunaire légère, et une autre en janvier 1900.

Après avoir ainsi étudié, d'une part, le vomissement périodique, d'autre part le vomissement avec acétonémie, nous devons rechercher s'il n'y a pas lieu de les réunir en un même groupe clinique. Nous laissons absolument de côté les faits de vomissements à répétition décrits chez l'adulte par Leyden en 1882 (über periodisches Erbrechen

(gastrische Krisen), nebst Bemerkungen über nervöse Magenaffectionen — Zeitschrift für klinische Medicin, tome IV, page 604), puis par Debove (Soc. médicale des Hôpitaux, 41 janvier 1889), par Rémond, de Metz (Archives générales de Médecine, juillet 1889), par Mathieu (Société médicale des Hôpitaux, 21 octobre 1892). Qu'il s'agisse, dans ces cas observés chez l'adulte, de vomissements liés ou non au tabès, à la néphroptose, à l'hyperchlorhydrie, ces faits doivent être distraits de cette étude, et nous n'avons en vue que le vomissement périodique dont nous avons retracé l'histoire au début de ce chapitre. N'offre-t-il pas les plus grandes ressemblances avec le vomissement dit acétonémique ? C'est le même début, brusque ou précédé d'une phase prodromique généralement assez courte ; c'est le même symptôme essentiel, le vomissement ; c'est la même terminaison, le plus souvent favorable. Il existe donc entre ces deux syndrômes plusieurs points de contact.

On a cependant signalé quelques différences. Dans le vomissement périodique, Snow a noté des convulsions au nombre des phénomènes prémonitoires ; parfois la palpation des régions abdominale et épigastrique a été douloureuse ; dans un cas de Withney (Arch. of Pediatrics, novembre 1898), les vomissements ont été sanglants ; Snow et Griffith ont observé des hématémèses ; chez plusieurs enfants on a constaté un certain état fébrile. La répétition des crises, survenant à intervalles variables, a été donnée comme constante dans le vomissement périodique : en réalité, il semble que ce soit là un caractère artificiel ; « la

récidive, dit Marfan, n'obéit à aucune règle », et d'ailleurs on a rapporté des cas de crises successives de vomissements avec acétonémie ; les observations IV et V en sont des exemples. Aussi tous ces signes distinctifs ne nous paraissent-ils avoir qu'une importance relative en face de l'identité des grands symptômes. En revanche la présence de l'acétone dans l'haleine et dans l'urine, en un mot l'acétonémie, n'est nullement indiquée dans le vomissement périodique. Griffith cependant l'a signalée une fois, et dans les autres cas l'acétone n'a pas été recherché d'une façon systématique. L'odeur spéciale de l'air expiré n'est pas toujours telle qu'elle doive éveiller de suite l'attention du médecin : elle peut même ne pas exister et l'acétonémie ne se traduire que par l'acétonurie. C'est donc un signe auquel il faut penser, et il a pu échapper aux premiers observateurs. D'autre part, plusieurs des petits malades de Marfan ont eu, en dehors des crises acétonémiques, des vomissements absolument semblables aux vomissements périodiques et dans lesquels l'acétone n'a pas été décelé. Nous avons enfin la preuve que l'acide urique en excès et l'acétone peuvent coexister dans l'urine d'enfants atteints de cette forme d'intolérance gastrique, dans un article du Dr Valagussa (*Contributo allo studio dei vomiti ciclici nei bambini, Policlinico 1904, in Arch. de Médecine des enfants, 1904, p. 681*). Nous donnons ici deux observations intéressantes dues à cet auteur :

OBSERVATION VI. — Fille de 10 ans. Grand-père paternel gouteux ; grands-parents du côté maternel arthritiques, la grand-mère ayant eu de la lithiase rénale. Mère à manifestations articulaires. Une sœur de 13 ans arthritique.

Elevée au sein ; bonne hygiène : un peu de constipation. Il y a trois ans, crise soudaine de vomissements incoercibles, survenant en pleine santé et durant trente heures. Guérison rapide et complète. Deux mois après, nouvel accès, suivi au bout de quinze jours d'un autre, puis d'un quatrième et d'un cinquième, A la fin de l'accès, acétonurie. Traitement : lait, farines alimentaires, poulet, eau de Carlsbad et autres alcalins. En 1899, nouvel accès, suivi d'autres à intervalles de trois mois. Urine : $d=1026$; traces d'albumine ; acétone, indican. Acidité notable des matières vomies.

Huit mois de calme, avec acide urique variant de 0 gr. 639 à 0 gr. 727, sans albumine ni acétone. En mars 1900, attaque avec céphalée. Puis disparition complète des accidents.

OBSERVATION VII. — Garçon de 5 ans 1/2. Grand-père maternel gouteux. Mère migraineuse et uricémique. Père rhumatisant. On trouve dans la famille de la grand-mère maternelle diabète, sciatique, calculs du rein.

Nourri au sein jusqu'à 13 mois. A 14 mois, gastro-entérite, suivie d'entéro-colite à répétition, puis rachitisme. A 2 ans 1/2 premier accès de vomissements en hiver, avec $38^{\circ}2$. A trois ans, en été, colite muco-membraneuse. A 3 ans 1/2, en hiver, vomissements se répétant de mois en mois jusqu'en été, puis colite. En décembre suivant, vomissements. Depuis, six mois de calme. L'enfant prend de l'uricédine, du bicarbonate de soude et de la magnésie. Malgré un sévère régime végétarien, attaque grave avec anasarque. Un mois plus tard, nouvel accès avec tétanie et acétonurie. Urines très acides ; albuminurie passagère.

Dans une autre observation du même auteur, se rapportant à une fillette de 7 ans, et où il s'agit de crises successives de vomissements incoercibles, avec convulsions et céphalée, ayant fait place ensuite à des accès de céphalée frontale gauche, l'urine contient une légère quantité d'albumine, de l'acétone et de l'indican ; l'acide urique est en excès dans l'intervalle des crises : 0 gr. 96, 0 gr. 88, 1 gr. 03, 1 gr. 44.

Nous estimons qu'il est légitime de conclure que le vomissement périodique et le vomissement avec acétonémie constituent un seul et même syndrome, avec des différences de degré dans la production de l'acétone, tantôt absolument manifeste, tantôt en quantité si minime qu'elle a pu dans certains cas passer inaperçue. C'est d'ailleurs l'opinion de Marfan (Arch. de Médecine des Enfants, novembre 1901), de Comby (Soc. méd. des Hôpitaux, novembre 1902), de Lamacq-Dormoy (Gazette hebdomadaire des Sciences méd. de Bordeaux, 1^{er} mars 1903), et plus récemment de Nicolas (Th. Paris, décembre 1903).

DEUXIÈME PARTIE

L'acétone. — Ses propriétés ; ses réactions ; sa valeur toxique ; son mode de production. — L'acétonurie physiologique et pathologique.

Puisque la présence de l'acétone dans l'économie peut être considérée comme constante au cours de cette forme si remarquable de vomissements que nous avons étudiée dans le chapitre précédent, il importe maintenant de faire l'histoire de l'acétone, d'exposer les divers procédés qui permettent de le déceler, et d'insister d'une façon toute particulière sur deux points intéressants, sa toxicité et son mode de formation dans l'organisme.

Il existe en réalité plusieurs acétones, corps très voisins des aldéhydes, réduisant également la liqueur de Fehling. On peut leur donner la formule schématique suivante de constitution générale : $R-CO-R$. Nous nous occuperons ici de l'acétone $CH^3-CO-CH^3$, liquide incolore, mobile, bouillant à $56^{\circ}3$, de densité $d = 0,814$, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Il s'élimine par le rein, le poumon et peut-être aussi par les glandes sudoripares ; l'odeur toute

spéciale de l'urine et surtout de l'haleine, odeur de chloroforme, de pomme-reinette ou de cidre, est un indice de sa présence.

Diverses réactions peuvent le mettre en évidence : toutes n'ont pas une valeur absolue. La coloration rouge vineuse de l'urine obtenue avec le perchlorure de fer et attribuée à tort par Gerhardt à l'acétone, est due en réalité aux acides diacétiques, notamment à l'acide éthyldiacétique (Yvon, Manuel de l'analyse des urines) qui accompagnent l'acétone, corps inactif sur les sels ferriques ; elle peut se rencontrer dans diverses auto-intoxications d'origine gastro-intestinale (Litten, von Jaksh, Bouchard); on l'obtient avec des urines qui contiennent du sulfocyanure de potassium, ou des produits d'élimination de l'antipyrine et de l'acide salicylique.

Chautard (1886) additionne l'urine de $\frac{1}{20}$ de son volume de fuchsine décolorée par un courant de gaz sulfureux (bisulfite de rosaniline) : il y a recoloration de la fuchsine par l'acétone. On peut obtenir la réaction avec les premiers centicubes qui passent à la distillation. Il faut d'ailleurs toujours distiller, s'il y a en même temps glycosurie, car les sucres à fonction aldéhydique donnent la même réaction, comme les aldéhydes d'ailleurs. Ce procédé est peut-être trop sensible ; quelquefois même la solution de fuchsine décolorée se recolore par simple agitation.

Une des méthodes les plus employées est celle de Lieben et consiste à observer la formation d'iodoforme au moyen d'une solution iodo-iodurée en présence de soude.

C'est d'ailleurs sur elle qu'est basé le dosage de l'acétone.
Voici la réaction :



La technique est la suivante : A 5^{cmc} d'urine ajouter 10^{cmc} de lessive de soude et 0^{cmc} 5 de la solution :

{	I.....	25 ^{gr} 40
	KI.....	38 ^{gr} 50
	Eau — q. s	pour 100 ^{cmc}

On bouche avec le doigt le tube à expérience et l'on remue une seule fois. L'iodoforme se précipite, reconnaissable à son odeur et à la formation de ses cristaux au microscope. Le poids d'iodoforme multiplié par 0,1472 donne le poids de l'acétone correspondant. Ce trouble laiteux et abondant se produit également avec l'alcool, mais beaucoup plus tardivement ; avec l'acétone, il est immédiat. M. Mallat a apporté à ce procédé une modification consistant à déféquer au préalable l'urine à l'aide du sous-acétate de plomb (10^{cmc} pour 100 d'urine).

La plupart des ouvrages d'urologie ne signalent pas le mode de recherche de l'acétone dû à Legal, qui traite l'urine par le nitro-prussiate de soude, puis par un excès de potasse ou de soude, et, parmi ceux qui le citent, on trouve de notables différences dans la description de la réaction caractéristique. M. Liotard (Manuel pratique de l'analyse des urines, Paris 1897) ajoute à l'urine quelques gouttes d'une solution fraîche de nitro-prussiate de soude et quel-

ques gouttes de lessive de potasse à 1/10 ; il se produit une coloration rouge qui pâlit quand il y a de l'acétone. Si, quand cette coloration a disparu, on ajoute de l'acide acétique, on observe une teinte pourpre en présence de l'acétone. MM. de Backer et Bruhat (L'acétonurie physiologique et pathologique, Paris 1900) trouvent ce procédé souvent peu sensible et surtout infidèle ; ils lui préfèrent celui de Lieben modifié par M. Mallat ou celui de Chautard modifié par M. Bruhat (défécation préalable de l'urine par le sous-acétate de plomb).

Selon MM. Audibert et Barraja (Acétonurie et grossesse, mémoire présenté au Comité médical des Bouches-du-Rhône le 31 décembre 1902), la méthode de choix paraît être celle de Shider. On introduit dans un ballon, dont le col est muni d'un tube abducteur coudé et effilé plongeant dans un tube à essai qui contient un peu d'eau distillée, 50 centicubes d'urine environ, puis 5 centicubes d'acide sulfurique dilué ; on chauffe doucement et l'on recueille les trois premiers centicubes qui passent à la distillation ; on leur ajoute VI gouttes environ d'une solution récente de nitro-prussiate de soude à 40 % et II gouttes de lessive de soude jusqu'à réaction alcaline. S'il existe de l'acétone dans l'urine examinée, on obtient une coloration rouge rubis ; avec des traces seulement, une coloration jaune orange ; cette teinte se fonce par l'addition de VI à VIII gouttes d'acide acétique ; s'il n'y a pas d'acétone, il se produit une décoloration. Selon MM. de Backer et Bruhat, l'urine non acétonique, distillée en présence des acides, pour-

rait donner naissance à de l'acétone : il y aurait donc, dans ce procédé de Shider, une cause d'erreur.

Enfin, la méthode de Gunning permet de rechercher directement l'acétone dans une urine ammoniacale : on ajoute à l'urine quelques gouttes de teinture d'iode ; il se forme un précipité noir ; on attend un instant, puis on agite légèrement et la coloration noire fait place à un précipité blanc jaunâtre caractéristique de l'iodoforme.

Dans le sang, l'acétone peut être décelé par le réactif de Chautard ou celui de Lieben. Pour les vomissements, on opérera sur le produit de leur distillation. La présence de l'acétone dans l'air expiré, reconnue déjà à l'odeur spéciale de l'haleine, peut être mise en évidence par la méthode que M. Réale a publiée dans la *Gazetta delle Clinische* et la *Terapia Moderna* (1891) ; on emploie un petit flacon à large ouverture, muni d'un bouchon à deux trous, dans lesquels passent deux tubes, l'un d'entre eux servant à introduire l'air expiré. On place le flacon dans un mélange réfrigérant et au bout de quelque temps on a recueilli assez de liquide pour pratiquer l'essai au moyen de la réaction de Lieben.

Parmi ces méthodes de recherche de l'acétone, qui toutes d'ailleurs ont été critiquées, les unes sont délicates et difficiles à reproduire, les autres donnent des résultats incertains, quelquefois absolument faux. Celle de Lieben a été employée de préférence par nombre d'auteurs ; elle a l'avantage d'être simple et rapide.

La valeur toxique de l'acétone a été l'objet de longues et

multiples discussions et l'accord n'est pas encore fait sur ce point. Selon Ogier (Chimie toxicologique, page 216), la toxicité des aldéhydes et en particulier de l'acétone est assez grande ; les effets de ce dernier corps se produisent d'une façon extrêmement précoce : il amène une excitation des plus vives et détermine un sensible abaissement de la température ; la dose toxique serait de 5 grammes environ par kilogramme d'animal. D'après Küssmaul (Deutsch. archiv. für Klin. Medicin, 1874), l'acétonémie a trois symptômes capitaux : dyspnée intense, agitation, coma terminal. Au début, on observerait des troubles digestifs ; la température peut descendre à 34°, 33°, ou au contraire monter à 37° 5, 38°. Gautier, dans sa Chimie biologique (p. 631) croit qu'il faut attribuer à l'acide β oxybutyrique dont nous parlerons plus tard. que Minkowski a signalé dans quelques urines diabétiques et acétonuriques, fait confirmé par Külz et Hadelmann, une partie des phénomènes comateux qui ne semblent pas dériver de la présence de l'acétone dans le sang. Dans sa Chimie organique (Tome II, p. 135), il donne l'acétone comme un anesthésique puissant ; injecté sous la peau ou ingéré, il peut produire le sommeil et le coma avec notable hypothermie. Küssmaul et Frerichs ont pu faire absorber par la bouche à l'homme 6 à 7 grammes d'acétone sans accidents graves. Albertoni et Piseni prouvent l'insignifiante toxicité de l'acétone, en administrant ce corps à des lapins et à des chiens, chez lesquels ils ne peuvent déterminer qu'une néphrite. Dreschfeld absorbe lui-même 20 grammes d'acétone, sans en éprouver de sérieux incon-

vénients. Selon Engel et Moitessier (Chimie biologique, p. 123 et suivantes), l'acétone introduit dans l'organisme y est en partie oxydé ; des doses relativement élevées ne provoquent aucun accident. Il est aujourd'hui à peu près généralement admis que l'acétone ne produit pas d'effets toxiques chez l'homme, car chez l'animal il peut en être autrement, comme le prouvent les recherches de Tappeiner (1880), de S. West (Mémoire communiqué à la Société royale de Médecine et de Chirurgie de Londres, in Semaine Médicale de 1888, page 461), de MM. André et Baylac (Midi Médical de Toulouse).

Plus encore que la toxicité de l'acétone, le mode de production de ce corps dans l'organisme est une question délicate et controversée. Avant d'étudier les divers états pathologiques où l'acétonurie a été observée, nous devons faire remarquer que l'excrétion de l'acétone est considérée actuellement par la majorité des auteurs comme une fonction normale. M. Mallat admet que l'acétonurie n'est pas toujours pathologique (Journal de Pharmacie et de Chimie, mai 1897). Pour lui, comme pour von Jaksh (Acétonurie et Diacéturie, Berlin 1895), l'urine normale contient environ 10 milligrammes d'acétone dans l'émission des 24 heures. M. Cotton (Lyon Médical du 16 juillet 1899, Journal de Pharmacie et de Chimie du 1^{er} septembre 1899), reconnaît que l'acétone existe physiologiquement dans tous les liquides de l'organisme, mais surtout dans l'urine. « Les nouveau-nés, dit-il, peuvent, dans certains cas, en fournir autant que les diabétiques, sans que pour cela leur santé soit altérée. »

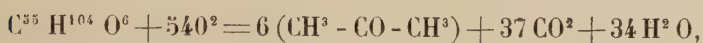
Selon Argenson (Thèse de Paris 1898), l'acétonurie ne serait pas particulière à l'espèce humaine ; elle se retrouve au même degré chez tous les animaux, et l'auteur a constaté la présence de l'acétone dans toutes les urines qu'il a examinées, le poids de ce corps variant par litre d'urine de 0 gr. 005 à 0 gr. 033. (Selon Engel, 0 gr. 018.) M. Lambling (Traité de Pathologie générale publié par Bouchard, tome III) admet, lui aussi, qu'il existe une acétonurie physiologique, avec ce caractère essentiel que l'acétone ne se rencontre alors qu'à très faibles doses. Quelques auteurs ont prétendu à tort que l'acétone ne préexiste pas dans l'urine, mais qu'il se produit au cours de la recherche chimique de ce corps : c'est la thèse soutenue par MM. Salkowsky et Ben Taniguti (*Zeitschrift für Physiol. Chemie* 1890, et *Pharm. Zeitung* 1890).

Mais par quel processus l'acétone prend-il naissance dans l'organisme ? D'après Hirschfeld (*Zeitschrift für Klin. Medizin* XXXI, 3-4, in *Semaine médicale* du 20 mars 1897), un sujet atteint d'un diabète léger, consommant par jour 60 à 100 grammes d'hydrocarbonés, élimine dans le même temps 0 gr. 01 à 0 gr. 04 d'acétone ; cette proportion décuple en quatre ou cinq jours par la suppression des hydrocarbonés, et revient au chiffre primitif si l'on reprend le régime antérieur. Tant que l'organisme peut détruire et utiliser les hydrocarbonés, la production de l'acétone est empêchée, et même, si cette substance existait auparavant, elle est rapidement détruite. Von Jaksh attribue la formation de l'acétone à la décomposition des albuminoïdes, sans préciser

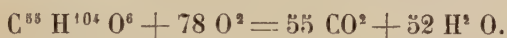
davantage le mécanisme de cette décomposition. Argenson (loc. cit.) estime qu'il y a dans l'excrétion de l'acétone un facteur personnel, dont l'influence très remarquable tend à rendre constante chez un même individu la valeur de cette excrétion ; l'alimentation a une importance beaucoup moindre ; cependant les variations se produisent bien dans le sens indiqué par von Jaksh : l'acétonurie augmente avec une alimentation riche en principes azotés. Aucune relation n'existe entre l'excrétion de l'acétone et celle de l'urée et ce fait a été constaté par Becker (Über acétonurie nach der Narkose, Archiv. für Pathol. Anatom. CXL). L'alcool n'augmente pas sensiblement la production de l'acétone ; en revanche, la narcose produit dans l'organisme sain de l'acétonurie durant quelques heures et même plusieurs jours. L'état de sommeil lui-même est un peu plus favorable que l'état de veille à la production de l'acétone : les urines de la nuit en renferment en effet un peu plus que celles du jour (0 gr. 033 contre 0 gr. 030, fait personnel à Argenson).

Mais de quels principes alimentaires l'acétone dérive-t-il ? Pour von Jaksh, ainsi que nous l'avons vu plus haut, pour Rosenfeld, Baginski, il est un produit de régression des matières albuminoïdes. L'acétonurie s'observe en effet non seulement dans la plupart des états pathologiques accompagnés d'une dénutrition exagérée, mais encore, à l'état normal, elle est influencée par une alimentation azotée. Boeck et Slosses ont indiqué qu'elle augmente par l'inanition. Ces faits semblent donner raison à ceux qui considèrent les matières protéiques comme des éléments producteurs de

l'acétone. Mais les corps ternaires ne peuvent-ils pas y concourir ? Czerny fait intervenir les matières grasses du lait ; avec lui, Keller et l'école de Breslau insistent d'une façon toute spéciale sur ce point. C'est aussi l'opinion de M. Geelmuyden (*Zeitschrift für physiol. Chemie*, XXIII). On pourrait établir la formule suivante, qui met en évidence le rôle de l'oxydation incomplète des graisses dans la genèse de l'acétone :

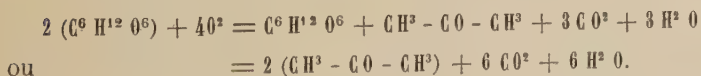


alors qu'une oxydation complète ne donnerait que CO^2 et $H^2 O$:



Léo Schwarz, de Prague (18^e Congrès allemand de médecine interne, tenu à Wiesbaden du 18 au 21 avril 1900, in Semaine médicale du 28 avril 1900), a pu noter, à la suite de l'ingestion d'une grande quantité de matières grasses, une augmentation sensible de l'acétone urinaire chez le diabétique. Dans un cas, l'acide butyrique contenu dans 2^k 500 de beurre aurait suffi pour produire 45 grammes d'acétone. L'absorption d'acide butyrique agit comme les graisses. Léo Schwarz conclut que la production d'acétone peut être considérée comme la résultante d'une destruction active des matières grasses dans l'organisme.

Faut-il faire intervenir les matières sucrées ? L'oxydation incomplète du sucre peut donner de l'acétone :



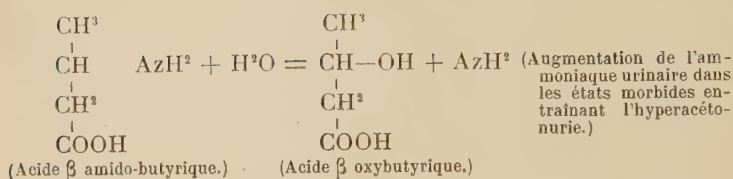
Il semble à peu près établi que, chez les sujets acétonémiques, l'acétone diminue par les hydrates de carbone. Nous avons parlé des observations de Hirschfeld. D'après L. Schwarz, la suppression des hydrocarbonés fait monter le taux de l'acétone urinaire chez l'individu sain comme chez l'individu malade. Selon Waldvogel, (Contribution à l'étude de l'acétonurie, *Zeitschrift für Klin. Medicin*, 1899, vol. 38, p. 506), les hydrates de carbone, injectés sous la peau, diminuent l'acétone, mais exercent une action inverse s'ils sont introduits dans l'organisme par la voie buccale.

M. Cotton a repris cette question si complexe et, cherchant quels aliments fournissent l'acétone à l'urine, il a soumis à la distillation, en présence de l'eau oxygénée, presque tous les corps qui servent de base à l'alimentation. Dans ces conditions et d'une manière générale, presque tous donnent de l'acétone, accompagné de produits accessoires appartenant ordinairement à la fonction adéhydrique : les corps ternaires fournissent tous de l'acétone ; les corps gras en produisent peu, les substances albumonoïdes, une grande quantité. Tous les oxydants agissent dans le même sens que l'eau oxygénée, mais celle-ci donne des produits moins nombreux et mieux définis. M. Cotton conclut que l'acétone résulte d'une oxydation incomplète de tous les principes de l'alimentation.

Plusieurs produits, qui peuvent être considérés comme le fait d'oxydations imparfaites, accompagnent d'ordinaire la présence de l'acétone, acides lactique, oxalique, acétique, formique, et particulièrement un homologue supérieur

de l'acide lactique, l'acide β oxybutyrique qui, selon Minkowski et von Jaksh, donnerait par oxydation de l'acide acétylacétique, et ce dernier se dédoublerait en CO^2 et acétone.

Voici comment Argenson interprète l'acétonurie. Celle-ci n'indique pas nécessairement une dénutrition active. La présence de l'acétone dans l'urine est la conséquence de son existence dans le sang. On admet en général que l'acétone provient de la décomposition dans le sang de l'acide acétylacétique, décomposition favorisée par l'alcalinité du milieu. Ce serait non cet acide à l'état libre qui donnerait de l'acétone, mais son éther éthylique qui, saponifié grâce à l'alcalinité du sang, donne de l'acétone, de l'alcool et de l'acide carbonique. Si, sous l'influence d'un trouble de la nutrition, la quantité de cet éthylacétate d'éthyle vient à augmenter, il apparaît lui-même dans l'urine en même temps que les produits de son hydratation. Argenson admet que le sang normal contient une petite quantité d'acide β oxybutyrique, qui, par oxydation, donne de l'éther acétylacétique. Si cet acide augmente, il devient facile de le mettre en évidence par l'examen du sérum sanguin ou des urines au polarimètre : $\alpha D = -23^\circ 4$. Corrélativement apparaissent dans l'urine des produits d'oxydations ou de dédoublements successifs, c'est-à-dire de l'éther acétylacétique, de l'acétone et de l'alcool. D'après l'auteur, l'acide β oxybutyrique procéderait par hydratation d'un homologue inférieur de la leucine, d'une butalanine, acide amidé à 4 atomes de carbone :



Le mécanisme de la production de l'acide B amido-butyrique est évidemment celui des autres amidés qu'on rencontre dans l'organisme (désintégration des matières protéiques, expériences de Schutzenberger). On pourrait donc établir la chaîne suivante : hydratation des albuminoïdes — acide amido-butyrique — acide β oxybutyrique — acide acétylacétique — acétone, alcool et CO^2 .

A l'origine de ces phénomènes complexes et encore imparfaitement connus d'oxydation et de dédoublement, qui donneraient naissance aux corps acétoniques, et en particulier à l'acétone, ne convient-il pas de placer l'action des diastases cellulaires, à peine connues il y a soixante-dix ans et qui, depuis quelques années, ont pris une importance considérable ? Leur étude a éclairé d'un jour nouveau nos connaissances en physiologie ; elle a également amené des progrès considérables dans la pathologie des phénomènes de la nutrition. Sous l'influence d'une cause morbide, même peu profonde, car le mécanisme des diastases est délicat, les oxydations ou les dédoublements peuvent se ralentir, ou même faire défaut, et l'organisme s'encombre de corps anormaux. La nature de l'alimentation elle-même peut produire des variations très nettes dans les sécrétions diastasiques des cellules. La participation des diastases aux phénomènes de la nutrition semble ne pouvoir faire

aucun doute, mais il y a là des points encore trop obscurs pour que nous insistions davantage.

Où s'effectuent les diverses transformations qui donnent naissance à l'acétone ? Lorenz les place dans l'intestin et les attribue à une altération du plexus cœliaque. Lustig a pu produire d'une façon expérimentale l'acétonurie, en même temps que la glycosurie et l'albuminurie, par l'extirpation du plexus solaire et certaines lésions du système nerveux central. Hugo Luthje (*Centralblatt für innere Medizin*, 1899, n° 38) n'admet pas comme absolument prouvée la formation de l'acétone dans l'intestin. Bœck et Hosse (communication à la Société de Médecine mentale de Bruxelles) trouvent que l'acétonurie augmente pendant l'inanition (autophagie) et en tirent cette conclusion que l'acétone peut venir de l'intestin ou s'être formé dans le sang aux dépens des matériaux azotés empruntés à l'organisme même du malade. Von Jaksh prétend qu'une bactérie spéciale, capable de transformer le sucre en acétone, n'existe pas dans l'intestin, comme Minkowski l'avait admis, mais on rencontre dans le tube digestif des micro-organismes qui, agissant sur les substances nutritives, peuvent donner naissance à de petites quantités d'acétone (Thèse de Romme, Paris 1888, p. 29-30). Baginsky fait agir le *bacterium lactis aerogenes* sur une solution de sucre de lait et conclut à la formation d'une quantité considérable d'acétone dans le tube digestif des enfants. Talamon (Obs. transmise par Lecorché, in Thèse Romme) a fait l'examen et la culture de liquides extraits de l'estomac d'un diabéti-

que et accepte l'existence de micro-organismes provoquant des fermentations qui déterminent la formation d'acétone dans le sang. Baudrimont (Bulletin général de Thérapeutique, 1856) vit périr de coma diabétique un enfant auquel il avait administré de la levure de bière : y avait-il eu transformation du sucre en alcool et acide acétique ? Enfin Jacquet a émis l'hypothèse que l'acétone et ses congénères acides sont probablement le produit de synthèses spéciales s'opérant dans l'intimité des tissus. Le professeur Vergely résume son étude sur l'acétonurie dans la proposition suivante : l'acétone et les corps acétoniques ont leur origine dans le tube digestif, probablement sous l'action des microbes sur les substances albuminoïdes et sucrées de la masse alimentaire. Il se peut aussi que, chez les inanitiés, l'arrivée dans le sang de matières albuminoïdes et de graisses par le fait de l'autophagie soit le point de départ de la formation de produits acétoniques.

Aujourd'hui l'acétone est considéré comme le résultat de troubles de la nutrition. Nous essaierons de définir ces troubles en analysant certaines observations de vomissements avec acétonémie. Nous devons signaler auparavant les divers états pathologiques qui peuvent s'accompagner d'acétonémie, et particulièrement chez l'enfant. Nous ne parlerons guère du diabète, si ce n'est pour rappeler que l'acétonémie n'est plus guère admise comme la cause exclusive des phénomènes comateux apparaissant au cours de la glycosurie. Baginski (Über Acétonurie bei Kindern, Archiv. für experiment. Pathologie, 1884), prétend que

l'acétonurie est très fréquente dans l'enfance, et par suite sans valeur pathogénique, diagnostique et pronostique. Selon H. Barbier (Société médicale des Hôpitaux, 14 novembre 1902), elle peut s'observer chez les nourrissons, et en particulier chez ceux qui souffrent de troubles gastro-intestinaux subaigus et prolongés, avec de temps en temps des accidents plus graves d'intoxication : faciès grippé, selles fétides, tendance au collapsus ; il y a alors acétonurie et odeur caractéristique de l'haleine. Dans un cas étudié par cet auteur, l'acétone arrivait au chiffre de 0 gr. 0025 par kilogramme. Dans un mémoire déjà signalé, le professeur Vergely donne plusieurs observations de gastro-entérite avec acétonurie chez l'enfant ; il les résume ainsi : symptômes nerveux, changement d'humeur, excitabilité des malades, insomnie, agitation nocturne très marquée, irritabilité exagérée, pas de convulsions. Symptômes digestifs : anorexie dès le début ; chez tous les enfants, sauf un, vomissements faciles, composés de matières alimentaires ou de mucus filant, de liquides ne présentant pas trace d'acétone ; soit vive, odeur spéciale de l'haleine parfois extrêmement nette. Langue large, jaune au centre, rouge à la pointe et sur les bords. Constipation. Pas de dilatation stomacale. Foie perceptible au-dessous des fausses côtes. Pouls rapide. Température fébrile pas de rigueur. Durée de la maladie courte, et terminaison brusque. L'aspect des petits malades était celui que présentent les enfants atteints d'embarras gastrique. Voici deux observations rapportées par le professeur Vergely :

OBSERVATION VIII. — Troubles digestifs avec acétone et acide β oxybutyrique. Roséole.

Enfant de 3 ans. Début brusque des accidents le 10 décembre 1897. L'enfant, pris de somnolence, d'abattement marqué, refuse de manger. Température rectale 39° ; pouls 120. Forte odeur d'acétone de l'haleine. Dans la nuit, deux vomissements ; agitation. Amélioration le lendemain. Pouls 100 ; température $38^{\circ} 5$; même odeur de l'haleine. Urines, 350 grammes environ, avec 10 gr. 50 d'acétone par litre, et 6 gr. 87 d'acide β oxybutyrique. Le 13, on administre un vomitif, qui est suivi de vomissements abondants. Le 14, disparition de tous les symptômes morbides. L'enfant réclame impérieusement à manger. Apparition d'une roséole discrète sur les bras, le tronc et les cuisses, qui évolue jusqu'au 16 sans autre complication.

OBSERVATION IX. — Accidents gastriques simulant ceux d'une fièvre typhoïde. Acétone et acide β oxybutyrique dans l'urine.

Enfant de 12 ans, vigoureux. Rougeole et coqueluche vers 6 ans. Le 26 février, douleur de torticolis ; le 1^{er} mars, amélioration. Administration d'huile de ricin qui provoque cinq selles normales. Le 2 mars, pouls 108, température rectale $39^{\circ} 7$. Foie un peu gros, rien à la poitrine. Le 3, pouls 112, température $38^{\circ} 6$ le matin, $40^{\circ} 4$ le soir. Haleine fétide, langue blanche, anorexie, constipation, urines colorées. Le 4, odeur d'acétone de l'haleine ; température $39^{\circ} 3$ le matin, $39^{\circ} 2$ le soir ; foie et rate un peu gros ; pas de taches rosées ; rien du côté de l'abdomen, ni du thorax. Les urines contiennent 3 gr. 80 d'acétone et 2 gr. 78 d'acide β oxybutyrique par litre ; excès d'indican ; urates acides abondants ; urée 30 gr. 50 ; acide urique 0 gr. 65 ; chlorures 5 gr. 40 ; phosphates 1 gr. 70 ; sulfates 1 gr. 50 ; ni sucre, ni albumine, ni urobiline. Le 7, petite tache au voisinage de l'ombilic ; pas d'autres signes ; ni stupeur, ni abattement. Urines :

11 gr. d'acétone, 8 gr. 56 d'acide β oxybutyrique, indicant en excès. Pouls 112 ; température du matin 38° 3, du soir 39° 1. Le 9, amélioration : pouls 92 ; température 37° 4, 38° 7. Le 10, l'enfant réclame vivement à manger. Plus de température ; plus d'acétone.

Cet état fébrile, avec acmé au 4^e jour, ressemblait singulièrement à une infection typhique (pas de diarrhée, pas de stupeur, plutôt excitation ; convalescence rapide).

L'acétonurie a été signalée par Lorenz au cours des dyspepsies (Untersuchung über Acétonurie mit besonderer Berücksichtigung ihres Auftretens bei Digestionsstörung, Zeitschrift für Klinische Medizin XIX), dans l'ulcère et la dilatation de l'estomac, les gastro-entérites aiguës, l'obstruction intestinale en cas de tœnia ; par Kaulich, dans la rougeole et la scarlatine ; par von Jaksh, dans la cachexie cancéreuse, les fièvres graves, les convulsions infantiles. Elle a été observée dans certains cas d'inanition et d'anorexie (Peters, von Jaksh), dans les vomissements incoercibles de l'hystérie. Menu et Mercier l'ont étudiée pendant la grossesse et la puerpéralité (in Presse Médicale du 16 juillet 1898) ; d'après ces auteurs, elle est rare au cours de la grossesse normale, fréquente au contraire après l'accouchement normal (3 fois sur 4) ; chez les femmes enceintes albuminuriques, elle se rencontre une fois sur deux, très souvent dans l'éclampsie puerpérale, dans les infections puerpérales (2 fois sur 3), à la suite des interventions obstétricales sérieuses, chez les femmes enceintes syphilitiques ; enfin elle serait rare après l'avortement. MM. Audibert et Barraja (loc. cit.) ont repris cette question de l'acétonurie

et de la grossesse. Ils font tout d'abord remarquer que, selon le professeur Queiral, acétonurie pendant la grossesse n'est pas synonyme de mort du fœtus, comme l'avait prétendu Vicarelli (*Die Acetonurie während der Schwangerschaft*, *Prager Médic. Wochenschrift* 1893, p. 403). Ils ont systématiquement recherché l'acétone dans l'urine des femmes enceintes aux diverses périodes de la grossesse normale ou pathologique, après étude de la densité, du sucre, de l'albumine, des peptones, de l'urobiline, des pigments biliaires, de l'indican. Pour eux, la présence in utero d'un fœtus mort détermine très fréquemment l'acétonurie. Avec Couvelaire (*De l'acétonurie transitoire du travail de l'accouchement*, *Annales de Gynécologie*, Paris 1899), ils affirment que jamais la régression utérine post partum n'amène l'acétonurie, puisque l'acétone disparaît dans les urines pendant les 24 ou 48 heures qui suivent la délivrance. Ils arrivent aux conclusions suivantes :

1° La grossesse normale ne s'accompagne pas d'acétonurie, fait généralement admis.

2° La grossesse pathologique, elle aussi, ne semble pas s'accompagner d'acétonurie, fait très discuté.

3° Le travail de l'accouchement produit souvent une acétonurie qui disparaît au bout d'un ou deux jours.

4° La rétention in utero d'un fœtus mort provoque l'acétonurie dans la grande majorité des cas.

L'acétone a encore été rencontré dans l'urine au cours de l'intoxication par la morphine, l'antipyrine, le plomb (Engel), dans les psychoses avec excitation, dans la syphi-

lis, où sa présence est niée cependant par Fisichella et Modica.

Nous devons insister d'une façon toute particulière sur la fréquence de l'acétonurie au cours des états gastro-intestinaux. Il est facile de dégager cette notion des nombreuses observations qui ont été publiées à ce sujet ; elle nous permettra peut-être d'esquisser une théorie pathogénique des vomissements avec acétonémie. Nicolas, dans une thèse soutenue dernièrement à la Faculté de médecine de Paris (Nicolas, thèse de Paris, décembre 1903), a rapporté plusieurs cas d'acétonurie chez l'enfant ; il s'est attaché à mettre en relief l'importance des troubles digestifs relativement à la production de l'acétone. Voici, très sommairement résumées, les observations que cet auteur a consignées dans sa thèse :

OBSERVATION I. — Fillette atteinte d'embarras gastrique, avec acétonurie et odeur d'acétone de l'haleine, sans accidents graves.

OBSERVATION II. — Présentée par Guinon à la Société médicale des Hôpitaux, le 14 novembre 1902. Nous la donnerons plus loin.

OBSERVATION III. — Méningite tuberculeuse, acétonurie, mort. Communiqué par le Dr Renaut à la Société médicale des Hôpitaux, même séance.

OBSERVATION IV. — Méningite à pneumocoque chez une fillette de trois ans ; acétonurie, diarrhée, vomissements ; guérison. Puis nouvelle entrée à l'hôpital quelques semaines plus tard, avec nouveaux symptômes méningitiques, constipation, vomissements fréquents, acétonurie persistante ; mort sans autopsie.

OBSERVATION V. — Fièvre typhoïde chez une fillette de 15 ans. Myocardite, traces très sensibles d'acétone dans l'urine, cyanose intense, melœna ; puis acétonurie insignifiante et convalescence régulière.

OBSERVATION VI. — Fièvre typhoïde chez une fillette de 7 ans ; séro-diagnostic positif à 1/20. Erythème papuleux, acétonurie nette. Guérison.

OBSERVATION VII. — Enfant de trois ans. Embarras gastrique. Gorge rouge, sans Löffler. Toux rauque, vomissements et selles abondantes. Dans l'urine, traces notables d'acétone (distillation). Sortie sur la demande des parents.

OBSERVATION VIII. — Grippe légère avec embarras gastrique chez une fillette de 9 ans. L'urine, traitée par la solution iodo-iodurée et la potasse, donne une quantité appréciable de cristaux d'iodoforme. Séro-diagnostic négatif. Guérison.

Nous-même, avec le bienveillant concours de M. Vitry, interne du professeur Hutinel, avons, au laboratoire de l'hôpital des Enfants-Assistés, recherché l'acétonurie dans quelques affections de l'enfance. Nous avons analysé dans ce but les urines fraîchement recueillies de plusieurs rougeoleux, de jeunes sujets atteints de varicelle, d'entérite avec diarrhée ou constipation. Chaque fois que la quantité des urines nous le permettait, nous avons associé les méthodes de Lieben et de Legal. Voici les résultats que nous avons obtenus :

Ch. Gustave. — Le 24 décembre 1903, rougeole au 5^e jour. défervescence incomplète, un peu de diarrhée. Pas d'odeur

spéciale de l'haleine. Urines hautes en couleur, avec quelques flocons de mucus. La méthode de Lieben donne un précipité jaunâtre abondant et immédiat, avec une odeur peu accentuée d'iodoforme. Le 29 décembre, chez le même enfant, la réaction de Legal est positive : l'acide acétique donne une belle coloration violette.

Per. Renée. — Rougeole normale. Le 24 décembre 1903, urines claires. Lieben négatif. Avec le Legal, décoloration par l'acide acétique. L'urine a été examinée au 10^e jour de la maladie.

Rob. Marthe. — Rougeole normale au 8^e jour. Le 24 décembre 1903, Lieben et Legal négatifs.

Car. Elise. — Rougeole en éruption. Le 29 décembre 1903, urines très louches. Après filtration, on obtient par la solution iodo-iodurée et la soude un trouble très net. Legal positif.

Ch. Louis. — 29 décembre 1903. Rougeole en éruption. Legal négatif. (Décoloration par l'acide acétique.)

Co. Eugène. — 29 décembre 1903. Rougeole normale à la période d'éruption. Urines claires et abondantes. Réaction de Legal négative.

Du. — 10 février 1904. Rougeole à la période d'éruption. Legal positif.

Le. — 10 février 1904. Rougeole normale. Legal négatif.

Dans cinq autres cas de rougeole observés à la même date, la réaction de Legal a donné une fois un résultat positif.

Jo. — 27 décembre 1904. Varicelle. Legal négatif.

Sur cinq autres cas de varicelle vus le 10 février 1903, la méthode de Legal a donné deux fois une réaction positive.

M. Maurice. — Diarrhée. Le 24 décembre, urines abondantes mais troubles. Lieben positif ; Legal douteux. Le 29 décembre, urines claires, Lieben et Legal nettement négatifs.

Ba. Louise. — Entérite avec constipation. Accidents peu graves. Le 29 décembre, urines très troubles ; Legal négatif.

Ch. Yvonne. — 27 décembre 1903. Diarrhée verte, avec vive agitation. Legal positif.

Ces recherches ont été trop peu nombreuses pour que nous songions à établir un pourcentage. Nous pouvons néanmoins conclure de ces observations, comme de celles de Nicolas, que l'acétonurie est un symptôme fréquent dans l'enfance, et sur ce point nous restons d'accord avec les auteurs qui se sont occupés de cette question. Nous avons cru remarquer que l'acétone apparaissait volontiers dans l'urine lorsque le tube digestif était touché : nous avons en effet obtenu des réactions positives presque dans tous les cas où la rougeole s'accompagnait de manifestations gastro-intestinales ; de même pour la varicelle, et cette relation sera surtout nette dans les cas d'entérite avec diarrhée ou constipation dont nous avons recueilli les observations dans le service du professeur Hutinel, aux Enfants-Assistés.

TROISIÈME PARTIE

Des diverses théories pathogéniques du syndrome. — Théorie uricémique. — Rapports avec le vomissement migraineux. — Intoxication acide. — Cholémie familiale et insuffisance héréditaire du foie. — Intoxication intestinale avec constipation. — Importance des troubles digestifs. — Vomissements avec acétonémie au cours de diverses affections.

Plusieurs théories cherchent à expliquer ce syndrome si particulier que nous désignerons maintenant sous le nom de vomissements avec acétonémie.

On a parlé de vomissements réflexes, sans en indiquer le point de départ, ou en donnant comme origine du réflexe certaines malformations : adhérences préputiales, phimosis, certaines affections : vers intestinaux. Nous ne nous attarderons pas à cette explication qui, fût-elle vraie, ne s'appliquerait qu'à un nombre de cas extrêmement restreints, et qui surtout ne tient nullement compte de l'acétonémie, si importante dans la symptomatologie.

Sommes-nous en présence d'une maladie du tube digestif ? L'apparition et la disparition brusque des accidents ne semblent pas l'indiquer. Dans nombre d'observations il est

noté que les enfants jouissent en dehors des crises d'une santé parfaite. Marfan a très souvent remarqué que l'estomac, dont l'intolérance absolue est si caractéristique, n'est cependant ni dilaté, ni distendu, ni douloureux. Les troubles de la sécrétion gastrique, l'hyperacidité, l'excès d'acide chlorhydrique, comme le fait est rapporté dans une observation de Snow (*The archiv. of Pediatrics*, décembre 1893), sont inconstants et rien ne prouve qu'ils aient un rôle pathogénique. Rotch met en cause un excès de matières albuminoïdes de l'alimentation, mais il insiste sur l'absence de lésions gastriques. Ne semble-t-il pas d'ailleurs que, dans le vomissement avec acétonémie, le mode de début et de terminaison, l'évolution et l'allure même des accidents, tout rappelle une intoxication, et qu'il faille chercher de ce côté une explication rationnelle. Dans certains cas, on a même pensé à un empoisonnement : le tableau clinique imposait en quelque sorte ce diagnostic. Mais quelle est la nature de cette intoxication ?

Nous avons vu, au début de ce travail, que Comby, en 1899, acceptait d'une façon provisoire la nature uricémique de l'affection pour deux raisons essentielles. Ce sont d'abord les antécédents neuro-arthritiques des petits malades, héréditaires ou personnels : on trouve chez les ascendants la goutte, la lithiase rénale ou hépatique, le diabète, l'asthme, la migraine, le rhumatisme chronique, la névralgie sciatique. Les enfants eux-mêmes ont pu présenter avant leurs crises de vomissements des accès de migraine, de l'entéro-colite muco-membraneuse, de la dyspepsie.

collaboration avec M. Conzette (Bulletin de la Société de Pédiatrie, 13 juin 1899). L'auteur cite trois faits, reliés entre eux par l'existence de symptômes d'intolérance gastrique. Voici l'un de ces faits :

OBSERVATION XII. — Il s'agit d'un enfant actuellement âgé de 15 ans. Le père est migraineux ; la mère nerveuse, dyspeptique, atteinte d'entéroptose et d'entérite muco-membraneuse. Il est le seul d'une famille de cinq enfants, ayant présenté des troubles digestifs.

En 1890, crise avec vomissements continuels, surtout bilieux, rarement alimentaires, avec abattement profond, céphalée légère, langue un peu saburrale, constipation absolue, ventre affaissé, non douloureux, sauf au niveau du creux épigastrique, sans fièvre. Pas de signe cérébral : ni irrégularité du pouls, ni raie vaso-motrice, rien aux pupilles. L'enfant a déjà eu des crises analogues vers l'âge de deux ans (il a six ans en 1890) ; à plusieurs reprises on a diagnostiqué une méningite, sans que l'évolution soit venue confirmer ce diagnostic : il s'agit en réalité de phénomènes d'ordre digestif, se répétant assez régulièrement deux ou trois fois par an, durant chaque fois quatre à sept jours ; certaines crises ont même duré dix jours. La crise de 1890 dura 6-7 jours ; comme traitement on eut recours au menthol, à la cocaïne, à la potion de Rivière, sans grand succès. Il parut, et cela fut surtout net aux crises suivantes, que l'amélioration coïncidait avec le retour normal des fonctions de l'intestin. On fut ainsi amené à se préoccuper tout d'abord de l'évacuation du contenu intestinal, soit par le calomel, soit par des lavements. En outre, comme une constipation opiniâtre persistait, même en dehors des crises, on institua le massage de l'intestin. Depuis 1890, l'enfant a présenté plusieurs crises analogues, par exemple à la campagne, et elles ont ressemblé, trait pour trait, à la

première, tout en diminuant cependant d'intensité. Depuis 1894, elles ont complètement disparu, ayant ainsi duré de 2 à 11 ans, et, fait remarquable, leur disparition a coïncidé avec celle de la constipation habituelle.

La seconde observation rapportée par Méry est celle d'un enfant de trois ans, pâle, un peu anémique, atteint de vomissements incoercibles à répétition avec aspect pseudo-méningitique, dépression profonde, somnolence, abattement, pas de raie vaso-motrice, pas de céphalée ; amaigrissement très marqué, température centrale basse ($35^{\circ}2$ dans le rectum), cyanose des extrémités, yeux excavés, constipation absolue : des lavements glycérinés provoquent l'évacuation de matières très fétides. A la suite de la première crise, la convalescence fut longue ; on dut recourir aux lavements alimentaires et aux injections de sérum artificiel.

Cet enfant n'avait pas de constipation habituelle. Pas d'hérédité migraineuse, sauf du côté du grand-père maternel. Trois mois après nouvelle crise, moins violente que la précédente. On recommande à la mère de bien veiller au bon fonctionnement de l'intestin, de recourir aux grands lavages avec le bock, à l'administration hâtive du calomel. Depuis, l'enfant n'a eu que des crises à peine ébauchées.

Dans la troisième observation de Méry, il s'agit d'une fillette de 9 ans, Suzanne B. . . . , prise le 26 mars 1899 d'une intolérance gastrique absolue, avec constipation opiniâtre, malgré les lavages de l'intestin (pas de selles pendant cinq jours). Ventre rétracté, faciès cholériforme. Tant

que les matières sont restées immobiles, il y a eu une tolérance relative de l'organisme : jusqu'alors pas de fièvre. Mais, après une selle abondante et horriblement fétide, éclatent des accidents foudroyants : hyperthermie excessive, malgré les bains et le drap mouillé (40°6). L'enfant mourut. Elle n'avait pas antérieurement présenté de crises identiques. Cependant la mère avait signalé qu'à la suite d'un vomitif, la petite malade avait eu pendant plusieurs jours des vomissements rebelles.

Méry constitue de ces faits un groupe clinique spécial, caractérisé par une constipation absolue pendant toute la durée des accidents. L'arrêt des matières a pour conséquence l'exaltation de la virulence des germes dans l'intestin et la production plus abondante de matières toxiques au milieu du bol fécal : c'est, reproduite in vivo, l'expérience classique de Klecki. L'absence de fièvre, la brusquerie des accidents graves plaident en faveur de l'intoxication plutôt que de l'infection. D'ailleurs on peut distinguer une première période purement toxique, caractérisée par des phénomènes réflexes du côté de l'estomac, et une seconde période où la fièvre éclate, et où apparaissent des manifestations nettement dues à l'infection (broncho-pneumonie, etc...). L'intoxication n'en joue pas moins le principal rôle. Méry rappelle l'influence du système nerveux sur le retour des crises et leur périodicité : hérédité migraineuse, atonie intestinale (spasme), admise par le professeur Hutinel. « Les cas légers rappelant le vomissement périodique, dit-il « en substance, et les cas graves affectant le type clinique

« du choléra sec, relèvent du même processus pathogénique : ce sont des accidents toxi-infectieux d'origine intestinale, dans lesquels la constipation paraît jouer le rôle le plus important. »

Ne retrouvons-nous pas les mêmes traits dans la description donnée par le professeur Hutinel des entéro-colites aiguës avec accidents graves chez les enfants ? (Semaine Médicale du 25 janvier 1899). Ces faits s'observent en général de 15 mois à 10 ans, surtout chez les enfants riches, issus manifestement de parents nerveux et arthritiques, habituellement constipés. Les accidents graves sont souvent précédés d'une ou plusieurs poussées préparant l'infection sérieuse. Le début se fait par un vomissement parfois unique, alimentaire et suivi, dans certains cas, d'autres vomissements muqueux ou verdâtres. La température s'élève, puis l'enfant se plaint du ventre ; les selles, d'abord fécales et moulées, deviennent muqueuses, puis quelquefois sanguinolentes, enfin verdâtres. Le pouls est souvent irrégulier, l'haleine fétide, la soif vive, le ventre plutôt pâteux que ballonné. Chez quelques sujets les vomissements se reproduisent avec une continuité et une fréquence désespérantes : plutôt sous la dépendance de l'intoxication que liés à une inflammation de l'estomac, ils ont parfois le caractère de vomissements nerveux. Les symptômes généraux peuvent être très graves : le ventre s'excave, peu ou pas douloureux ; la rate et le foie augmentent de volume ; les urines deviennent rares, souvent albumineuses, la respiration suspirieuse (*sine materia*), les battements du cœur parfois irréguliers.

Le thermomètre redescend à la normale ou même au-dessous. On peut observer dans certains cas des convulsions, des symptômes pseudo-méningitiques, de l'agitation, du délire, des hallucinations. Ces perturbations passagères de la fonction nerveuse se comprennent tout naturellement par l'action d'un poison soluble sur les cellules nerveuses. Parfois l'on voit encore se produire des manifestations cutanées : érythèmes, purpura, liées à la toxi-infection d'origine intestinale ; de l'albuminurie, de l'infection broncho-pulmonaire. Il n'est pas rare d'assister à des rechutes à court terme, se produisant souvent sans cause apparente, parfois annoncées par la fétidité des matières ou l'altération de l'haleine.

Dans la genèse de ces accidents, la constipation joue un rôle indéniable. Tandis que l'arrêt des matières favorise singulièrement l'exaltation de la virulence des germes, la distension de la muqueuse aide à la résorption des poisons et à la pénétration des micro-organismes. On a incriminé certains microbes, coli-bacille, streptocoque, mais il y a plutôt toxémie qu'infection (soudaineté des accidents, influence considérable du régime, banalité des lésions). Les substances toxiques se forment surtout aux dépens des matières azotées en excès, grâce à la suralimentation.

Une observation du Dr Guinon nous servira de trait d'union entre les faits précédents, dont l'étude nous permettra de comprendre le syndrome qui fait l'objet de cette thèse, et le vomissement avec acétonémie répondant à la description que nous avons donnée comme type. Cette observation a

été communiquée, à la Société Médicale des Hôpitaux, le 14 novembre 1902.

OBSERVATION XIII. — Fillette de 10 ans 1/2, entrée le 13 mai pour malaises assez vagues (céphalée, douleurs de ventre, constipation).

Le 14, ventre souple, non douloureux ; S iliaque rempli de matière dures. Langue à peu près normale ; urines également. Température normale. Pouls 120. A peine quelques râles de bronchite.

Le 15, vomissement verdâtre, muqueux, abondant, sans fièvre. Pouls 92. Ventre rétracté, douloureux à la pression à gauche (trois travers de doigt) de l'ombilic. Diète à l'eau bouillie. Infusions glacées, glace sur le ventre. Encore un petit vomissement dans la journée.

Le 16, amélioration. Ventre moins dur ; même point douloureux ; un peu de gargouillement dans la fosse iliaque droite. Pouls mou, à 88 ; langue un peu blanche. L'haleine répand une forte odeur d'acétone. Dans la nuit du 16 au 17, les douleurs de ventre augmentent ; garde-robe liquide.

Le 17, vomissements plus abondants. Douleurs abdominales vives. Ventre rétracté, dur ; langue pointue, rouge à la pointe. Pouls bien frappé, à 92. Respiration 20. Extrémités froides ; face remarquablement rouge : céphalée intense ; même odeur de l'haleine. Injection sous-cutanée de 100 gr. de sérum ; deux lavements de 200 gr. de la même solution. Amélioration rapide. Plus de vomissements ; une selle noirâtre et fétide quatre heures après le lavement. Ventre plus souple, encore douloureux. Cependant, céphalée toujours vive ; odeur de l'haleine moins prononcée.

Le 18, nuit bonne, avec selle liquide, non fétide. Pouls toujours un peu vif, à 92. Pas de température. Amélioration de

tous les symptômes. Injection sous-cutanée d'eau salée. On ajoute au lavement un peu de lait. Une selle liquide dans la nuit.

Le 19, tout phénomène anormal s'est éteint.

Dès le 16 mai, on constate l'acétone en abondance dans l'urine et sa quantité va en décroissant jusqu'au 19. Sa présence coïncide exactement avec la crise.

Rien dans les antécédents. Pas d'arthritisme.

Si, dans le vomissement avec acétonémie, Marfan note le peu d'importance des troubles digestifs, sauf le vomissement, dans l'observation précédente ils jouent au contraire un rôle prépondérant : à la constipation du début succède une diarrhée fétide, avec vives douleurs périombilicales. Il s'agit ici d'accidents à début presque soudain, précédés seulement de quelques prodromes assez vagues, dont l'évolution rapide est terminée en cinq ou six jours et aboutit à la guérison. Les vomissements s'accompagnent de l'odeur caractéristique de l'haleine qui révèle la présence de l'acétone et celui-ci existe également dans l'urine en quantité variant avec la gravité des phénomènes morbides. Il y a donc, comme dans les cas décrits par Marfan, des vomissements avec acétonémie, mais il y a aussi des troubles digestifs à point de départ intestinal. Nous pensons qu'il faut chercher là l'explication du vomissement avec acétonémie.

Où se forme en effet dans l'économie l'acétone, que nous pouvons considérer comme le témoin de l'intoxication qui produit le vomissement ? Nous avons vu qu'il était généralement admis que ce corps, provenant de la transformation

des matières alimentaires albuminoïdes et sucrées, peut-être aussi des graisses, prenait naissance dans l'intestin. Qu'un trouble se produise dans les fonctions intestinales par le fait de la constipation ou de la diarrhée, il s'y élabore des substances toxiques qui peuvent devenir des agents d'auto-intoxication ; l'acétone apparaît alors et sa présence peut même précéder d'assez longtemps l'intolérance gastrique, de plusieurs jours, parfois de plusieurs semaines.

L'auto-intoxication jouerait vis-à-vis des diastases cellulaires le rôle que nous laissions entrevoir au moment où nous cherchions à établir le mode de formation de l'acétone. Des deux grands mécanismes chimiques de la vie, les dédoublements et les oxydations, l'un peut, on le conçoit, devenir paresseux ou même manquer, sous l'influence des produits toxiques élaborés, et l'autre, continuant à fonctionner, encombre l'organisme de substances anormales.

La réalité de l'origine que nous assignons aux crises de vomissements nous est encore fournie par l'existence d'exanthèmes assez souvent notés au cours de ces crises. On connaît ces manifestations cutanées, si fréquentes surtout chez les enfants dont la régularité des processus digestifs est entravée ; on sait bien aujourd'hui quelle est leur valeur pathogénique. Une des petites malades de Marfan a présenté au cours d'une de ses crises une éruption morbilliforme (observation V). La fillette, qui fait l'objet de l'observation XIII due au Dr Guinon, offrait au troisième jour de sa crise une teinte remarquablement rouge de la face. Le Dr Lamacq-Dormoy a trouvé dans un cas une longue bande d'ec-

zéma sur les deux rebords fessiers, sans rougeur péri-anale, chez un enfant qui n'avait pas la moindre diarrhée. Dans l'observation XIV, nous trouvons signalés du purpura, puis une éruption morbilliforme. Il est juste de rappeler que Griffith, qui a noté une fois l'acétonurie dans le vomissement périodique, a constaté chez certains de ses malades quelques symptômes confirmant l'hypothèse d'une auto-intoxication : prurit cutané, apparition de douleurs articulaires après une crise de vomissements, indicanurie. L'indican lui-même a été souvent rencontré avec l'acétone ; le fait est signalé dans plusieurs observations de Valagussa (observation VI).

Selon Marfan, les urines des enfants atteints de vomissements avec acétonémie ne contiennent ni sucre ni albumine. Cependant le rein a pu être touché et l'albuminurie n'est pas un symptôme absolument rare. Dans l'observation VII, un des accès s'est accompagné d'albuminurie passagère et de tétanie. On s'explique dans ces cas l'apparition d'un œdème plus ou moins généralisé, comme il s'en produit au cours des néphrites. Mais d'autres fois l'albuminurie est insignifiante ou même nulle, et l'œdème a l'air d'évoluer pour son propre compte. Dans l'observation XVIII, il s'agit d'un enfant atteint de vomissements avec diarrhée et odeur d'acétone de l'haleine, sans acétonurie, et qui, vers la fin de sa crise, présenta un anasarque des bourses et du tronc, sans albuminurie. Nous avons alors affaire à une infiltration des mailles du tissu conjonctif comme il en existe dans les entéro-colites et plus généralement dans les infections. Une

fillette du service du professeur Hutinel, atteinte d'accidents graves d'entéro-colite, avec acétonémie, avait un œdème généralisé ; elle fit secondairement du purpura. Ce sont là des faits assez curieux, et encore peu connus. Nous tenions à les signaler en passant.

Nous ajouterons que l'état du foie, gros et douloureux à la pression dans nombre d'observations, plaide en faveur de l'intoxication. Tous ces petits signes que nous venons d'énumérer peuvent manquer, mais leur existence, souvent constatée, n'éclaire-t-elle pas la question d'un jour tout particulier ? Enfin, comment nier le rôle des troubles digestifs quand on voit la constipation si commune, parfois si opiniâtre, quand d'autres fois c'est une diarrhée fétide, dans l'un et l'autre cas un appel à la production des poisons solubles, au développement d'une intoxication.

Mais les vomissements apparaissent-ils chaque fois qu'il y a acétonémie ? Celle-ci est un symptôme banal et d'une extrême fréquence chez l'enfant. Il peut y avoir acétonémie sans vomissements, et les cas de ce genre sont nombreux : nous l'avons nous-même constaté au cours de nos recherches, et la réaction gastrique est loin d'être règle chaque fois que l'on observe la présence de l'acétone dans l'air expiré ou dans l'urine. Pour qu'un enfant acétonémique présente des phénomènes d'intolérance stomacale, il faut qu'il intervienne un autre élément, à notre avis très important : c'est l'élément nerveux.

Même chez l'enfant, ne vomit pas qui veut. Il en est ainsi dans les infections : nombre de pneumonies débutent par

des vomissements, qui peuvent se répéter pendant l'évolution de la maladie, mais qui ne constituent pas un symptôme obligatoire. Il en est de même des réactions cutanées qui accompagnent les auto-intoxications : certains enfants présenteront des érythèmes, des pétéchies, du purpura ; d'autres n'auront aucune manifestation du côté de la peau. Il en est ainsi du vomissement avec acétonémie. Il importe que l'enfant soit un nerveux pour que le vomissement se produise, et, parmi les causes occasionnelles du syndrome, si nous avons considéré les troubles digestifs comme le facteur étiologique le plus constant, comme le facteur essentiel, nous devons en toute justice faire une large part à la prédisposition innée ou acquise. L'hérédité neuro-pathologique domine l'histoire du syndrome : cette notion nous permet de comprendre pourquoi l'acétonémie ne se complique pas toujours de réaction gastrique, celle-ci se produisant de préférence chez les enfants nerveux ; elle nous permet d'interpréter les cas nombreux de vomissements familiaux, dont nous avons donné plusieurs exemples ; grâce à elle, nous savons pourquoi un enfant, atteint aujourd'hui de vomissements avec acétonémie, pourra en être débarrassé demain, pour présenter d'autres manifestations nerveuses, et en particulier de la migraine.

Nous venons de parler de l'influence du tempérament nerveux sur la production des vomissements. Nous devons aussi dire un mot du tempérament arthritique, si proche parent du précédent qu'on les réunit volontiers d'ordinaire sous le nom de neuro-arthritisme. L'arthritisme, si bien

caractérisé par Bouchard sous le nom de maladie par ralentissement de la nutrition, est une diathèse qui sommeille chez l'enfant et ne s'accuse souvent qu'à l'âge adulte. Chez l'enfant, en effet, il n'existe le plus souvent qu'à l'état latent et se traduit rarement par les grands paroxysmes qui le dénotent aux yeux les moins clairvoyants ; chez lui surtout il peut être fruste, mais on le reconnaîtra aisément par l'étude des antécédents héréditaires. Même chez le nourrisson, on peut rapporter à l'arthritisme un certain nombre de manifestations, qui, sans cette notion étiologique, demeureraient incomprises. La constipation est un des petits signes de l'arthritisme ; les enfants arthritiques ont souvent de la colite muco-membraneuse, et chez eux les fermentations intestinales pourront facilement s'établir. Si nous n'admettons pas l'origine uricémique du vomissement avec acétonémie, si nous ne le comparons pas, avec Valagussa, aux attaques de goutte de l'adulte, nous reconnaissons néanmoins que les enfants de souche arthritique, par la fréquence des troubles intestinaux qu'ils présentent, puissent être des candidats au vomissement avec acétonémie, et l'étude des antécédents, dans les observations qui ont été rapportées touchant ce syndrome, nous en est une preuve.

Quant à la cholémie familiale de MM. Gilbert et Lereboullet, à l'insuffisance hépatique du Dr Lamacq-Dormoy, si nous n'accordons pas au foie le rôle primordial dans la genèse des accidents, du moins reconnaissons-nous qu'elles puissent constituer un appoint à la production de l'acétonémie, et celle-ci sera le témoin de la déchéance hépatique

innée ou acquise. L'augmentation de volume, la sensibilité du foie à la pression sont des signes fréquents au cours du vomissement avec acétonémie ; parfois le foie est plus profondément touché, car on a vu un ictère catarrhal succéder à une crise. On comprend alors que l'intégrité de sa fonction soit un élément de pronostic important, et nous devions en tenir compte.

Dans un même ordre d'idées, nous rappelons les troubles observés dans la deuxième enfance et dus aux altérations que la suralimentation a produites sur les viscères dans le premier âge, et surtout dus à la dégénérescence du foie retrouvée dans nombre d'examen^s nécropsiques : ces altérations placent l'enfant dans des conditions de résistance difficile aux infections venues de l'intestin. C'est alors que l'on voit apparaître les affections de la peau, eczéma, intertrigo, prurigo ; la dyspepsie de la seconde enfance, les enfants, très sensibles aux moindres écarts de régime, étant sous la menace constante d'accidents toxi-alimentaires graves ; des troubles nerveux, précoces, très importants, se produisant au cours d'affections quelconques, dus non à une susceptibilité plus grande du sujet, mais à la rétention des poisons non détruits ; les infections intestinales, avec refroidissement et collapsus périphérique ; l'acétonémie ; enfin, à plus longue échéance encore, peut-être la diathèse urique est-elle aussi un reliquat des premiers troubles de la nutrition.

Il nous paraît maintenant légitime de placer les vomissements avec acétonémie entre les vomissements migraineux

d'une part, comme eux paroxystiques, d'une continuité parfois inquiétante, d'une évolution rapide, et qui d'ailleurs leur succèdent souvent, et les vomissements des enfants atteints de troubles digestifs d'autre part, comme eux symptomatiques d'une intoxication d'origine intestinale. Dans nombre de cas, ils ont une physionomie toute particulière, et apparaissent comme un syndrome isolé : l'acétonémie et les vomissements suffisent alors à constituer une sorte d'entité morbide. Dans ces cas le pronostic est bénin, et la guérison est de règle. Mais on a vu des cas mortels : c'est qu'en effet les vomissements avec acétonémie peuvent se produire au cours d'affections diverses et parfois reposer sur un substratum anatomique des plus terribles.

On comprend que l'acétonémie ne doive pas servir alors de guide pour le pronostic : la gravité dépend de la maladie sur laquelle cette acétonémie est greffée, et, depuis les embarras gastriques légers qui guérissent en quelques jours, jusqu'à la méningite, en passant par l'hystérie, la gamme est vaste. Dans l'observation IV, due à Marfan, une crise éclate au cours d'une colique dysentérique ; une autre, au début d'une rougeole, chez la même fillette, à quelques mois d'intervalle. Dans l'observation suivante, les vomissements avec acétonémie coïncident avec une amygdalite lacunaire légère. Une observation du Dr Nicolas, recueillie dans le service du Dr Guinon, a trait à une méningite pneumococcique, vérifiée par la ponction lombaire, avec vomissements et acétonémie (acétone en quantité appréciable dans l'urine par la formation de cristaux d'iodoforme dans

le produit de leur distillation, à l'aide de la méthode de Lieben). Le même auteur a noté des vomissements avec acétonurie notable chez une enfant de trois ans atteinte d'embarras gastrique. Le Dr Renaut (Soc. Méd. des Hôpitaux, 14 novembre 1902) rapporte l'histoire d'une fillette de 12 ans présentant à son entrée une intolérance gastrique absolue avec une certaine quantité d'acétone dans l'urine ; on constatait en outre l'existence de signes méningitiques. La ponction lombaire permit de découvrir dans le liquide céphalo-rachidien de nombreux lymphocytes. L'enfant mourut, et, à l'autopsie, on trouva une granulie au niveau des poumons, du péritoine et des méninges ; il y avait en outre un gros tubercule dans la zone rolandique droite, un autre sur la ligne médiane de la face supérieure du cervelet. A la même séance de la Société Médicale des Hôpitaux, le Dr Siredey raconte que chez une des deux sœurs présentant l'une et l'autre le syndrome, une des crises coïncida avec la période d'invasion de la rougeole ; les phénomènes de catarrhe oculo-nasal furent complètement masqués par les phénomènes gastriques et la rougeole ne fut reconnue qu'au moment de l'éruption.

Dans certains cas, les vomissements s'accompagnent de symptômes hystériques. On note dans certaines observations (obs. XVIII, obs. XXIII), une anesthésie de la conjonctive du pharynx. Un fait curieux nous a été rapporté par le professeur Hutinel. Une fillette de son service avait eu une crise classique de vomissements avec acétonémie ; huit jours après, sous l'influence de la suggestion, elle fut

atteinte de vomissements nettement hystériques : on la menaça de lui appliquer des pointes de feu sur la région épigastrique, de lui faire un lavage de l'estomac. La vue seule du tube Faucher suffit à faire cesser cette manifestation hystérique du côté de l'estomac. Le Dr Siredey a signalé un cas analogue.

Nous avons recueilli dans le service du professeur Hutinel quelques observations d'acétonémie apparaissant au cours de diverses affections. Dans toutes nous pouvons noter les rapports que nous avons indiqués entre l'acétonémie et les troubles digestifs.

OBSERVATION XIV. — Constipation, vomissements, acétonurie, diagnostic d'appendicite, purpura, érythème morbilliforme.

T. Gaston, né le 9 mai 1899, entré à l'hôpital le 9 octobre 1903. Enfant rachitique, présentant une fracture ancienne de la clavicule gauche, avec cal vicieux. Constipation ; vomissements verts ; ventre tendu, douloureux surtout à droite. Dans la région cœcale, masse dure de matières fécales. Purpura ; raideur de la nuque peu marquée. Légère albuminurie. Pouls fréquent. Pas d'épistaxis.

10 octobre. Agitation. Calomel, 0 gr. 20. Diète hydrique et glace sur le ventre. Deux lavages de l'intestin à l'eau de guimauve. Le soir, n'a pas vomi. Une selle dure par le lavage. Température 38° 2.

11 octobre. Vomissements verts. Encombrement de la fosse iliaque droite plus marqué. Quatre selles après lavage. Température 37° 2.

12 octobre. Foie gros. Nuque souple. — Acétonurie. — Culture du sang stérile (ensemencement du 10 octobre). Glace sur le ventre, diète, sulfate de soude 12 grammes.

15 octobre. Stase de matières fécales. Lavage d'intestin. Panade à l'eau. Tisane d'orge. Huile de ricin 20 grammes.

16 octobre. Selles dures. Ventre souple. Compresse froide sur le ventre tous les matins. Huile de ricin. Température du matin 37° 2, du soir 37° 6.

17 octobre. Mieux. 2 selles. Panades à l'eau. Lavage d'intestin.

18 octobre. Erythème morbilliforme prurigineux sur la figure, le cou, les bras, le dos, les cuisses, les pieds. Rien à la gorge.

19 octobre. L'erythème persiste, surtout sur les jambes.

20 octobre. Erythème disparu. Température normale. Soupe et lait coupé. Compresses froides sur le ventre.

OBSERVATION XV. — *H. Yvonne*, née le 1^{er} janvier 1899. Entrée le 29 septembre 1903 pour vulvite.

5 octobre. Ventre dur. Diarrhée, 3 ou 4 selles liquides, vertes. Respiration très superficielle. Rien à la poitrine. Trois vomissements verts. Ventre plus douloureux à droite. Pouls 128. Diète hydrique ; glace sur le ventre. Une selle jaune par lavage. Température 39° 2.

6 octobre. Pas de selles depuis hier. Vomissements verts. Ventre douloureux. Urines contenant de l'acétone. Rien du côté de l'appendice. Par le toucher rectal, rien dans le cul de sac postérieur. Diagnostic : crise de colite. Glace sur le ventre, diète complète. Sérum, sulfate de soude 5 grammes. La température descend à 38°, puis 37° 8.

7 octobre. Pas de selle spontanée depuis la veille. Urines acétone +. Plus de vomissements. Haleine forte. Une selle jaune liquide dans la journée. Température 37° 2, 37° 4.

8 octobre. Pas de vomissements. Douleur au niveau de l'injection de sérum. Urines peu abondantes, troubles, sédimenteuses. Sulfate de soude 5 grammes.

9 octobre. Ventre moins douloureux ; pas de vomissements.

10 octobre. Disparition complète des phénomènes aigus. Température 37° 5.

OBSERVATION XVI. — *T. Lucie*, née le 4 avril 1898, entrée le 5 août 1903. Température 40°. Pouls 160. Constipation, douleurs abdominales. Odeur d'acétone de l'haleine. Rien à la gorge ; rien à la poitrine.

6 août. Pas de selles. Lavage d'intestin ; sulfate de soude 8 grammes. Température 39° 4, 39° 2.

7 août. Une selle jaune liquide. Rate pas augmentée. Pas d'acétone dans l'urine. Lavage d'intestin. Képhir coupé.

8 août. 2 selles mélangées vertes. Température 37° 6, 40° 2. Lavage d'intestin ; eau d'orge, calomel, 0 gr. 15.

9 août. 2 selles. Calomel, 0^{er} 15. T.: 38° 6, 39° 2.

10 août. 3 selles mélangées vertes. T.: 37° 8, 37° 4. Eau panée, eau d'orge.

11 août. 2 selles. Température normale. Eau d'orge. Deux panades.

12 août. 2 selles en diarrhée. Lavage d'intestin. Eau d'orge. Trois panades, dont une au lait.

13 août. 2 selles jaunes. Sulfate de soude, 5 grammes. Purée de pommes de terre.

15 août. Selles ordinaires. Trois panades, dont une au lait ; un jaune d'œuf.

OBSERVATION XVII. — Diarrhée. Odeur acétonique de l'haleine, pas d'acétonurie.

L. Reine, née le 5 juin 1899. Entrée le 21 juillet 1903.

22 juillet. Pas de modification du pouls. Pas de signe de Kernig. Pas de troubles pupillaires. Matières dans l'intestin. Odeur spéciale de l'haleine. Deux selles en diarrhée. Diète hydrique. Lavage d'intestin. Compresses chaudes sur le ventre. Calomel, 0^{er} 15. T.: 37° 8, 39°.

23 juillet. 2 selles en diarrhée. Lavage d'intestin. Képhir coupé toutes les quatre heures. T.: 37° 6. Rendue aux parents avec certificat.

OBSERVATION XVIII. — Diarrhée, vomissements. Odeur d'acétone de l'haleine. Pas d'acétonurie.

D. Paul, né le 30 janvier 1893. Entré le 1^{er} avril 1903. T.: 38° 8. 3 selles vertes glaireuses. Douleurs abdominales. Défense musculaire. Point de Mac-Burnay. Ventre en bateau; intestin contracté. Langue saburrale. Pommettes rouges, céphalée, vomissements depuis trois jours; odeur acétonique de l'haleine. Toucher rectal: plus de sensibilité à droite.

2 avril. Une selle verte glaireuse. T.: 37° 2. Deux cuillerées d'eau bouillie toutes les deux heures; glace sur le ventre; extrait thébaïque, 3 centigrammes.

3 avril. Une selle verte glaireuse. Langue sèche. Douleurs moins vives. Quatre cuillerées d'eau toutes les deux heures. Glace sur le ventre. Sérum, 600 grammes.

4 avril. Pas de selles.

5 avril. Pas d'albuminurie. Point de Mac-Burnay moins sensible. Deux selles jaunes. Eau, trois quarts de litre de lait. Compresses froides sur le ventre. Sérum, 500 grammes.

6 avril. Pas de selles. Langue sèche, pouls petit à 64. Pas de dysurie, point de Mac-Burnay plus douloureux. Même traitement.

7 avril. Pas de selles. T.: 37°, 38° 9. Urates dans les urines. Odeur acétonique de l'haleine.

8 avril. Céphalée, ventre rétracté, pas de vomissements, pas de douleur au point de Mac-Burnay. Langue saburrale; même odeur de l'haleine. Pouls à 84. Eau d'orge. Compresses chaudes sur le ventre. T.: 37° 4, 37° 6.

9 avril. Pas de selles encore. Pas de vomissements. L'odeur

de l'haleine est très accentuée. Pouls à 72 ; température normale. Sulfate de soude, 6 grammes ; deux panades à l'eau ; 250 grammes de sérum.

10 avril. Ventre moins tendu, pouls bon, persistance de l'odeur spéciale de l'haleine. Sulfate de soude, 8 grammes. Une selle avec lavage.

11 avril. Léger empâtement au point de Mac-Burnay. Température normale.

20 avril. L'odeur de l'haleine persiste toujours. Anesthésie de la gorge, des conjonctives. Appendice non sensible. Anasarque des bourses et du tronc, sans albuminurie.

29 avril. Ventre ballonné. Soupe au lait, purée.

OBSERVATION XIX. — Toxi-infection intestinale. Odeur d'acétone de l'haleine, pas d'acétonurie.

L. Edmond, né le 11 juillet 1901, entré le 26 avril 1903 avec vomissements, odeur particulière de l'haleine. T.: 36° 2. Diète hydrique, lavage d'intestin.

27 avril. Vente un peu rétracté. T.: 37°. Panades, eau d'orge. Sulfate de soude, 5 grammes.

29 avril. Température normale. Sulfate de soude. Soupe au lait.

OBSERVATION XX. — *Ch. Yvonne*, née le 25 août 1901, entrée le 22 décembre 1903. Brusquement prise de convulsions à quatre heures du soir, durée dix minutes, avec dyspnée marquée, agitation, épistaxis. Diarrhée verte ; respiration soufflante au sommet et dans l'aisselle du côté gauche. Raie méningitique nette, raideur de la nuque, pas de Kernig. Bain à 39°. Diète hydrique. Lavage d'intestin.

23 décembre. R.: 28. P.: 128. Raideur de la nuque. Souffle et gros râles au sommet droit. Deux selles vertes glaireuses. Lait coupé. K.Br., 0^{re} 50. Lavage d'intestin. T.: 38° 6, 38° 2.

24 décembre. Ponction lombaire : liquide clair en jet. Pas d'éléments. Réaction de Legal positive.

Sortie le 26 décembre.

OBSERVATION XXI. — Vomissements et constipation. Odeur d'acétone de l'haleine, pas d'acétonurie.

M. Victorine, née le 10 décembre 1898, entrée le 10 janvier 1904, avec des vomissements. Diète hydrique. T.: 37°.

11 janvier. Rachitisme, genu valgum, estomac atone, gorge rouge. Une selle dure. Calomel, 0^{gr} 10. Lavage d'intestin.

12 janvier. Vomissements alimentaires. L'enfant rejette même l'eau. Ventre rétracté, matières dures dans le cœcum. Pas de réaction méningée. Adénite cervicale. Inégalité peu marquée du pouls. Odeur d'acétone de l'haleine ; pouls à 136. T.: 37° 2. Une selle dure. Sérum, 40 grammes. Lavage d'intestin. Sulfate de soude, 5 grammes.

13 janvier. Deux selles dures après lavage. Disparition des vomissements. Sulfate de soude, 5 grammes ; sérum, 40 grammes ; eau de riz, panade à l'eau.

15 janvier. Quatre panades à l'eau, sulfate de soude, sérum. Pas de température.

OBSERVATION XXII. — *B. Gabriel*, né le 14 août 1902. Entré le 26 décembre avec vomissements. Lavage d'estomac.

27 décembre. Otite droite, vomissements. Deux selles ordinaires, lait coupé.

28 décembre. Une selle ordinaire, une en diarrhée. T.: 38°, 37° 5. Vomissements incoercibles. Raideur de la nuque. Pas de raie méningitique ; pouls inégal à 120. Ponction lombaire : liquide clair, sortant rapidement ; pas de leucocytes. Cris continuels, agitation.

29 décembre. Raideur de la nuque très marquée ; pas de Ker-

nig. L'enfant vomit immédiatement tout ce qu'il prend. Ventre un peu ballonné. Une selle liquide. T.: 38° 5, 37° 7. K.Br., 0^{er} 40.

30 décembre. Deux selles mélangées vertes. T.: 38° 4, 39° 4. Eau et thé. K.Br., 0^{er} 40. Lavage d'intestin. Plus de vomissements. Acétonurie.

31 décembre. Ponction lombaire : pas de leucocytes. Deux selles mélangées. K.Br., 0^{er} 40. Eau d'orge ; képhir, une cuillerée toutes les quatre heures. T.: 39° 4, 39° 3.

1^{er} janvier 1904. Raideur de la nuque, pas de vomissements ; trois selles vertes. T.: 39° 4, 38° 5.

2 janvier. Deux selles vertes. K.Br., 0^{er} 40. Eau d'orge. Pas de vomissements ni convulsions. Cris continuels. Otite double.

3 janvier. T.: 38° 6, 39° 2. Mort.

Nous résumerons les diverses considérations sur lesquelles nous nous sommes étendu dans les pages précédentes, en disant que l'acétonémie, qui peut, chez l'enfant, s'observer dans nombre d'affections, est un symptôme banal. Même lorsque les vomissements avec acétonémie apparaissent comme une sorte d'entité morbide, il est toujours possible de les rattacher à un trouble des fonctions digestives, que le tractus intestinal soit touché primitivement, comme dans les entéro-colites, qu'il le soit au contraire secondairement, comme dans les fièvres éruptives, la méningite, la tuberculose, en un mot dans les diverses infections. Le neuro-arthritisme des petits sujets, l'état du foie, nous semblent des facteurs capables de favoriser dans une large mesure la production des accidents, sans toutefois pouvoir à eux seuls les provoquer.

Nous n'avons pas la prétention de donner ici une solution définitive de la question. Notre but a été simplement de trouver du vomissement avec acétonémie une explication qui répondit d'une façon suffisamment exacte aux enseignements de la clinique, et d'attirer l'attention sur un certain nombre de données qui, méthodiquement étudiées, permettront sans doute à l'avenir de serrer de près le problème et, espérons-le, de le résoudre.

Cet essai de pathogénie doit être nécessairement complété par l'exposé des moyens proposés pour combattre les accidents. C'est par un chapitre de thérapeutique que nous terminerons cette étude.

QUATRIÈME PARTIE

Rapports des vomissements avec acétonémie et de l'appendicite.

Nous avons, au début de ce travail, indiqué, en parlant du diagnostic différentiel, qu'il fallait distinguer le vomissement avec acétonémie de l'appendicite. Nous voudrions revenir dans un chapitre spécial sur ce point qui offre un intérêt tout particulier au point de vue du traitement.

Le vomissement avec acétonémie est souvent l'aboutissant de troubles digestifs, et les entéro-colites de l'enfance favorisent son apparition. L'appendicite vraie, non pas la pseudo-appendicite, ne survient que rarement, et à titre exceptionnel, dans le cours des entéro-colites : c'est l'opinion de plusieurs auteurs, tels que Potain, Duguet, Hutinel, Dieulafoy, Glénard, Berger, Langenhagen, Ewald. Mais l'une et l'autre affections ont certains symptômes communs, un début souvent brusque, des nausées, puis des vomissements, de la constipation, de la douleur dans la fosse iliaque droite. Dans l'appendicite classique, de moyenne intensité, l'hésitation ne sera pas de longue durée. A l'examen

du malade, on peut trouver le ventre tendu et douloureux en différentes régions ; mais par une palpation méthodique et attentive, répétée plusieurs fois en quelques heures, s'il est nécessaire, c'est dans la zone appendiculaire, c'est au point de Mac-Burnay qu'on arrive à localiser ce que le professeur Dieulafoy appelle la triade douloureuse : douleur très vive et exaspérée par la pression, contraction et défense du muscle sous-jacent, hyperesthésie cutanée correspondante ; la précision et la netteté des symptômes imposent en quelque sorte le diagnostic. Rien de semblable ne s'observe dans le vomissement avec acétonémie. Dans plusieurs cas l'examen de la fosse iliaque droite réveille une certaine sensibilité, mais cette sensibilité ne présente pas la localisation si spéciale de la douleur appendiculaire : il s'agit alors du cœcum et du colon ascendant remplis de matières fécales, roulant sous le doigt, donnant la sensation d'un boudin (boudin cœcal de Glénard), mats à la percussion, douloureux à la pression. Il faut néanmoins reconnaître que dans les formes bénignes, atténuées, d'appendicite, le diagnostic peut présenter certaines difficultés.

Dans les cas sérieux, il importe de le faire d'une façon précoce, l'intervention ayant d'autant plus de chances de succès qu'elle est pratiquée de meilleure heure. Mais alors les symptômes sont assez nets pour permettre au clinicien de reconnaître sans hésitation la nature de l'affection. Quand les phénomènes morbides sont peu intenses, et qu'un doute persiste, on instituera une thérapeutique rationnelle, en répétant plusieurs fois au besoin l'examen

du malade, et en surveillant avec une scrupuleuse attention l'évolution des accidents.

Une observation recueillie dans le service du Dr Barbier, à l'hôpital Hérold, est un exemple de cette difficulté du diagnostic, quels que soient les renseignements dont on puisse s'entourer. L'enfant accuse parfois à tort certaines sensations, ou ne veut pas répondre aux questions qui lui sont posées. Bien que dans cette observation la présence de l'acétone ne soit signalée ni dans l'urine ni dans l'haleine, nous pensons néanmoins qu'il s'agit d'un cas de vomissements acétonémiques.

OBSERVATION XXIII. — *P. Léonie*, 8 ans, entrée le 20 février 1903, salle Gübler, lit n° 3. L'enfant est passée du service de M. Albaran, où elle n'a séjourné que quelques heures. Elle se plaint, à son arrivée dans le service, de vives douleurs abdominales, s'accompagnant de vomissements. Vive agitation.

Evolution antérieure. Dans la nuit du 19 au 20 février, l'enfant, qui la veille n'avait rien présenté d'anormal, se réveilla tout à coup et se mit à crier, puis elle fut prise de vomissements, rendant des matières blanches que la mère qualifie de glaires. Dans la nuit même elle est admise d'urgence en chirurgie ; elle y continue à vomir, sans que les matières rendues aient été à aucun moment fécaloïdes. Elle a encore salle Gübler quelques vomissements qui lui causent, dit-elle, une sensation d'amertume, de brûlure presque. Elle rejette le lait qu'elle prend avant qu'il ne soit caillé. La mère affirme que l'enfant n'a rien absorbé qui pût justifier un empoisonnement.

Antécédents personnels. L'enfant a été jusqu'ici considérée comme bien portante. A signaler cependant qu'elle tousse de temps en temps.

Antécédents héréditaires. Le père tousse depuis très longtemps, il a beaucoup maigri et a présenté il y a quelques mois des hémoptysies. La mère, cyphotique, est assez bien portante. Trois autres enfants, dont l'un est bacillaire.

Etat à l'entrée. L'enfant, dressée sur son lit, voudrait à chaque instant s'en échapper. Elle crie et demande surtout à boire. Faciés un peu grippé ; yeux légèrement excavés et bistrés ; battements des ailes du nez précipités ; lèvres et langue sèches. Rien d'anormal du côté de l'abdomen, à l'inspection.

Appareil digestif. Soif extrêmement vive. L'enfant boit avidement le lait qui lui est offert, mais le rejette aussitôt. Palpation non douloureuse, sauf dans une région assez bien limitée à l'épigastre, et s'étendant un peu vers l'hypochondre gauche sur une largeur approximative de 10 centimètres. Défense musculaire quand on insiste pour palper. Rien de particulier à la percussion.

Appareil respiratoire. Toux peu fréquente. A droite, submatité sous la clavicule et dans la fosse sus-épineuse, avec quelques râles sous-crépitaux fins et une expiration prolongée dans cette dernière zone. Rien à la base et au hile. A gauche, quelques râles sous-crépitaux dans la fosse sus-épineuse.

Appareil circulatoire. Pointe du cœur près de la cinquième côte. Pas de bruits anormaux.

Appareil génito-urinaire. Urines peu abondantes, chargées en urates. Ni sucre ni albumine.

Système nerveux. Agitation extrême et incessante.

Traitement. Lavements froids. Injections d'huile camphrée et caféone. Potion cordiale avec acétate d'ammoniaque.

21 février. Dans l'après-midi du 20, état sensiblement stationnaire, avec 38° 9. — Dans la nuit du 20 au 21, une garde-veille en permanence auprès de l'enfant qui veut quitter son lit, demande sans cesse à boire et rejette une partie du lait absorbé.

Le 21 au matin, les vomissements diminuent comme fréquence et comme abondance ; l'agitation est moindre. La sensation de soif reste très vive : L'enfant veut boire son urine. Une selle à peu près normale. T. 38° le matin, 38° 1 le soir.

22 février. Nuit beaucoup plus calme que la précédente. Un peu de sommeil, l'enfant n'a plus cherché à quitter son lit. Vomissements rares, soif moins vive. Température du matin 38°, du soir 38° 5.

23 février. Calme à peu près complet. L'enfant ne se plaint plus de l'abdomen. Plus de sensibilité à la pression du niveau de l'épigastre et de l'hypochondre gauche. Une selle. Température 37° 7.

La sensibilité à la douleur est normale partout, peut-être un peu diminuée à la joue gauche. Réflexe cornéen normal. Abolition presque complète du réflexe pharyngien.

26 février. L'enfant est rendu à sa famille.

En résumé, on n'a pu assigner une cause aux vomissements abondants et répétés dont cette fillette avait été subitement atteinte. On avait d'abord pensé à une crise appendiculaire : on l'avait pour cette raison admise en chirurgie, et là rien n'était venu confirmer cette hypothèse. En médecine on a d'abord songé à une intoxication, que les renseignements fournis par la famille n'ont pu justifier, puis à un état nerveux ; en somme aucun diagnostic ferme n'a été établi.

Dans tous les cas analogues, il importe donc de rechercher avec soin tous les signes positifs de l'appendicite, et de n'intervenir qu'en connaissance de cause. Dans les formes larvées de l'appendicite, la triade douloureuse ne fait

pas défaut, mais elle est en partie masquée par d'autres symptômes qui dominent la scène. Chez certains malades les vomissements ont une telle importance qu'ils attirent à eux seuls l'attention. Prévenus de ce fait, certains chirurgiens pensent que souvent l'appendicite se cache sous les vomissements avec acétonémie, qui constituent alors pour eux une forme larvée de l'appendicite. Un fait clinique, qui nous a été rapporté par le professeur Hutinel, nous est une preuve qu'il ne faut pas toujours souscrire à cette affirmation. Cet auteur a vu, il y a quelques années, à Rouen, un enfant atteint d'une crise de vomissements qu'on disait alors uricémiques. Plusieurs médecins, réunis en consultation, avaient posé le diagnostic d'appendicite. L'opération fut résolue et l'intervention pratiquée. Pendant les trois premiers mois qui suivirent, l'enfant fut dans un état de santé satisfaisant ; mais il présenta alors une nouvelle crise d'intolérance gastrique, semblable à la première, et depuis plusieurs crises successives se sont produites, tout en s'espaçant et en devenant moins intenses. L'appendice n'était donc pas chez ce petit malade, comme on l'avait cru, la véritable cause des accidents. L'enfant s'est amélioré par le régime et l'hydrothérapie.

Le professeur Hutinel a observé à Amiens un autre enfant, chez qui un médecin et un chirurgien avaient conclu à une appendicite. Or il n'a trouvé aucun symptôme lui permettant d'affirmer cette affection et rien dans l'évolution ultérieure de la maladie n'a justifié cette hypothèse. Il s'agissait en réalité de vomissements avec acétonémie.

Nous estimons que l'appendicite et les vomissements avec acétonémie sont deux affections bien distinctes l'une de l'autre, qui doivent conserver leur autonomie. Si quelquefois, et principalement dans les formes légères, le diagnostic différentiel est difficile, il convient de ne pas affirmer d'emblée l'appendicite, d'examiner avec soin et à plusieurs reprises le petit malade, tout en se tenant prêt à intervenir, si une recherche plus heureuse des symptômes de l'appendicite ou la marche des accidents permettent de conclure d'une façon ferme à cette dernière affection.

CINQUIÈME PARTIE

Traitement curatif et prophylactique du vomissement avec acétonémie.

En 1899, Comby jugeait que le traitement des paroxysmes doit être purement palliatif : la crise évolue suivant son mode habituel et elle ne cesse qu'après avoir parcouru son cycle. Mais on peut soulager le malade dans une certaine mesure par une hygiène bien comprise. Il conseille le repos au lit ; les boissons aqueuses, les bains tièdes ou les applications froides suivant les cas, les lavements d'eau bouillie ; dans les formes graves, les injections sous-cutanées de sérum artificiel. Pendant la crise, il semble établi que la diète hydrique absolue est non-seulement inefficace, mais qu'elle augmente l'acétonémie : c'est ce qui se passe, nous l'avons vu, dans l'inanition, dans les états pathologiques qui s'accompagnent d'une dénutrition exagérée. Merklen note que les enfants en pleine crise ne peuvent être nourris ; cependant un petit malade put le faire, grâce à l'eau chloroformée. Si la continuité des vomissements ne permet aucune tentative d'alimentation, on se contentera de donner de l'eau de Vals glacée, avec

beaucoup de prudence, une cuillerée à soupe de dix en dix minutes environ ; on pourra ainsi calmer la soif toujours vive. On appliquera sur l'épigastre et le ventre des compresses froides. Pour lutter contre l'atonie vésicale qui accompagne si souvent l'atonie intestinale, on aura recours avec avantage à un grand bain à 37°, d'une durée moyenne d'un quart d'heure. Mais avant tout on se préoccupera de l'intestin, dont nous avons longuement étudié le rôle dans la genèse des accidents ; on fera matin et soir un grand lavage avec un litre d'eau boratée tiède, à l'aide d'une sonde de Nélaton n° 20 ou 22, qu'on introduira profondément. On aidera à l'action des lavages, quand l'estomac le permettra, par l'administration d'un purgatif, calomel ou sulfate de soude, à dose variable suivant l'âge, mais en général modérée : 5 grammes de sulfate de soude par exemple pour un enfant de 3 à 5 ans. Dès que l'intolérance gastrique aura diminué, on instituera la diète féculente, car le régime des hydrocarbonés diminue l'acétonémie. On commencera à donner à l'enfant de la tisane d'orge, puis une panade à l'eau, en renouvelant au besoin le purgatif et en continuant les lavages de l'intestin. Enfin on permettra deux ou trois panades à l'eau, et au bout de quelque temps, on remplacera l'une d'elles par une panade au lait. Comme boisson enfin, l'enfant pourra prendre du lait, d'abord coupé de 3/4 ou de 1/2 d'eau bouillie ou d'eau de Vals, puis du lait pur et on reviendra ainsi progressivement à l'alimentation habituelle. Il faut en tout cas aller lentement, malgré l'appétit parfois très vif des malades.

Si la crise se prolonge, que l'enfant présente une certaine dépression ou même une faiblesse inquiétante, Marfan préconise les injections de sérum artificiel à 8 ‰, à la dose de 40 à 60^{cmc} deux fois par jour ; cette pratique aurait l'avantage de favoriser l'élimination des toxines. Il sera quelquefois utile, comme dans l'observation XIII, d'y joindre des lavements avec la même solution.

Lamacq-Dormoy, en raison du rôle qu'il attribue au foie dans la pathogénie de l'affection, tient beaucoup à donner une eau alcaline. Au début, après une journée de diète hydrique absolue, il accorde, toutes les deux heures, une cuillerée à soupe de lait avec une quantité égale d'eau alcaline ; dans l'intervalle, des prises d'eau de Vals. Les jours suivants, il augmente peu à peu la quantité d'eau alcaline ajoutée, en se basant sur la coloration des selles. Au besoin il renouvelle le calomel et le lavement glycériné qu'il a donnés le premier jour. Quand les selles ont repris leur teinte jaune habituelle, il fait prendre à l'enfant, comme Marfan lui-même le conseille, cinq paquets contenant chacun 0^{gr} 20 de magnésie calcinée, dans les 24 heures (cette médication est destinée à combattre l'intoxication acide), et tous les jours un lavement à l'eau de Rubinat.

Le professeur Vergely recommande la potion antifermentescible suivante :

{	Hyposulfite de soude	0 ^{gr} 20 à 0 ^{gr} 30 centigrammes.
	Sirop de fleurs d'oranger	10 grammes.
	Eau glycérinée	100 id.

Il donne à l'enfant de petits potages faits avec du bouillon du jour, auxquels il ajoute un peu de tapioca, de pain ; puis, des biscuits sucrés, très peu ou pas beurrés, dans du thé sucré avec un peu de lait ; comme boisson, de l'eau alcaline. Il a recours également aux évacuants, au calomel *fracta dosi*, quelquefois même à un vomitif.

Tous les auteurs reconnaissent que le régime le mieux compris n'empêche pas le retour des accidents. Siredey (Soc. Méd. des Hôpitaux, 14 novembre 1902) note l'inutilité du traitement prophylactique le plus sévère pour prévenir leur réapparition, et Marfan trouvait dans cette impuissance thérapeutique la preuve qu'il n'existe aucune relation entre les vomissements avec acétonémie et l'état des voies digestives. Cependant il ne nous semble pas superflu de conseiller une diététique. Et tout d'abord il convient d'éviter avec soin chez les jeunes enfants la suralimentation, et particulièrement la suralimentation azotée, car c'est surtout aux dépens des substances quaternaires ingérées en excès que se forment les substances toxiques et que se constitue l'acétonémie. Bien que dans certaines observations il soit signalé que jamais, depuis sa naissance, l'enfant n'a souffert de la moindre faute de régime, il importe de veiller à l'alimentation des nourrissons, de prescrire la régularité des tétées, de supprimer le biberon quand l'allaitement au sein est possible, de faire le sevrage avec une lente transition, d'interdire tout ce qui peut produire des fermentations intestinales, la viande donnée de trop bonne heure, les viandes rouges, les sucreries, les acides et les

graisses, les crudités, les poissons autres que les poissons maigres très frais. On cherchera avant tout la liberté du ventre et on obtiendra des garde-robes régulières et faciles par une hygiène bien comprise, le massage et les compresses froides sur l'abdomen, au besoin par les purgatifs et les lavements, pris avec modération. Si l'on est en présence d'un enfant de souche neuro-arthritique, on opposera à la diathèse, au tempérament, le régime approprié. On évitera tout surmenage physique et moral, l'abus des médicaments. On ménagera la fonction d'arrêt et d'élimination du foie vis-à-vis des toxines, la fonction d'élimination du rein.

Lamacq-Dormoy conseille une cure alcaline (eau de Vichy ou de Vals) renouvelée de temps en temps. Grâce à cet ensemble de moyens thérapeutiques, il n'a plus observé non seulement les vomissements avec acétonémie, mais même les petits états de dépression physique, avec langue un peu sale, haleine acétonique, yeux cernés, qui sont le prélude d'accidents plus sérieux.

CONCLUSIONS

1° Le vomissement périodique et le vomissement avec acétonémie semblent deux syndrômes superposables.

2° L'acétone, dont le pouvoir toxique chez l'homme est considéré généralement comme insignifiant, apparaît comme le résultat de troubles de la nutrition. Il peut prendre naissance aux dépens de toutes les substances alimentaires, mais surtout aux dépens des matières albuminoïdes.

3° Vomissements et acétonémie sont deux symptômes concomitants d'un état morbide dont l'origine la plus probable doit être rapportée à des troubles gastro-intestinaux primitifs ou secondaires.

4° Tantôt les vomissements avec acétonémie se produisent comme une manifestation en apparence isolée ; ils peuvent alors se placer entre les vomissements migraineux et les vomissements des enfants atteints de troubles digestifs. Tantôt ils s'observent au cours d'une autre affection, dans laquelle le tractus intestinal est toujours plus ou moins touché, et leur pronostic doit être dans ce cas subordonné à celui de la maladie concomitante.

5° Les vomissements avec acétonémie ne constituent pas une forme larvée de l'appendicite.

6° Il faut tenir compte du terrain (neuro-arthritisme), de l'état du foie (cholémie familiale, insuffisance hépatique), et en général de l'état des diverses voies d'élimination.

7° Le traitement prophylactique et curatif repose sur ces diverses considérations pathogéniques. Avant tout, il conviendra de veiller à la régularité des fonctions digestives. On n'oubliera pas le rôle néfaste de la suralimentation.

Vu par le Président de la thèse,

HUTINEL.

Vu :

Le Doyen,

M. DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- AUDIBERT et BARRAJA. — Acétonémie et grossesse. — Mémoire présenté au Comité Médical des Bouches-du-Rhône, 31 décembre 1902.
- ARGENSON. — Thèse, Paris 1898.
- DE BACKER et BRUHAT. — L'acétonurie physiologique et pathologique. Paris 1900.
- BAGINSKI. — Über Acetonurie bei Kindern. Arch. für experim. Pathol. 1884.
- BARBIER. — Société Méd. des Hôpitaux, 14 novembre 1902.
- BOUCHARD et BRISSAUD. — Traité de Médecine, 1899, t. I.
- COMBY. — Archives de Médecine des Enfants, 1899, t. II, p. 360.
- Société Médicale des Hôpitaux, 25 janvier 1900 et 14 novembre 1902.
- Congrès de Gynécologie, d'Obstétrique et de Pédiatrie. III^e Session, Nantes 1901.
- COTTON. — Lyon Médical, 16 juillet 1899.
- Journal de Pharmacie et de Chimie, 1^{er} septembre 1899.
- DEBOYE. — Société Médicale des Hôpitaux, 11 janvier 1889.
- ENGEL et MOITESSIER. — Chimie biologique.
- GAUTIER. — Chimie biologique, p. 631.
- Chimie organique, t. II, p. 135.
- GILBERT et LEREBoullet. — Société Méd. des Hôpitaux, 11 juillet 1902.
- GRANCHER, MARFAN, COMBY. — Traité des Maladies de l'Enfance, t. II.
- GUINON. — Société Méd. des Hôpitaux, 14 novembre 1902.
- HIRSCHFELD. — Zeitschrift für Klinische Medizin, in Semaine Médicale du 20 mars 1897.

- HOLT. — Arch. of Pediatrics, août 1897, in thèse Solelis.
- HUGO LUTHJE. — Centralblatt für innere Medicin, in Presse Médicale du 14 février 1900.
- HUTINEL. — Semaine Médicale, 25 janvier 1899.
- KUSSMAUL. — Deutsch. Archiv. für Klin. Medicin, 1874.
- LAMACQ-DORMOY. — Gazette Hebdomadaire des Sciences Méd. de Bordeaux, mars 1903.
- LEYDEN. — Zeitschrift für Klin. Méd. 1882, t. IV, p. 604.
- LIOTARD. — Manuel pratique de l'analyse des urines, 1897.
- MALLAT. — Journal de Pharmacie et de Chimie, mai 1897.
- MARFAN. — Arch. de Médecine des Enfants, 14 novembre 1901. Société Méd. des Hôpitaux, 14 novembre 1902.
- MATHIEU. — Société Méd. des Hôpitaux, 21 octobre 1892.
- MENU et MERCIER. — Presse Médicale du 16 juillet 1898.
- MÉRY. — Bulletin de la Société de Pédiatrie, juin 1899.
- NICOLAS. — Thèse, Paris 1903.
- OGIER. — Chimie toxicologique, page 216.
- RACHFORD. — Arch. of Pediatrics, septembre 1897, in Archives de Médecine des Enfants 1898.
- RÉMOND (de Metz). — Archives générales de Médecine, juillet 1889.
- ROMME. — Thèse, Paris 1888.
- L. SCHWARZ. — 18^e Congrès allemand de Médecine interne, tenu à Wiesbaden, avril 1900, in Semaine Médicale du 28 avril 1900.
- SIREDEY. — Société Médicale des Hôpitaux, 14 novembre 1902.
- SOLELIS. — Thèse, Paris, novembre 1899.
- VALAGUSSA. — Policlinico 1901, in Arch. de Méd. des Enfants 1901.
- VERGELY. — Revue des Maladies de l'Enfance, janvier 1898.
- VON JAKSH. — Acétonurie und Diacéturie, Berlin 1895.
- WALDVOGEL. — Zeitschrift für Klin. Medicin, 1899, vol. 38, p. 506.
- WEST. — Mémoire à la Société royale de Médecine et de Chirurgie de Londres, in Semaine médicale 1888, p. 461.
- WITHNEY. — Arch. of Pediatrics, novembre 1898.